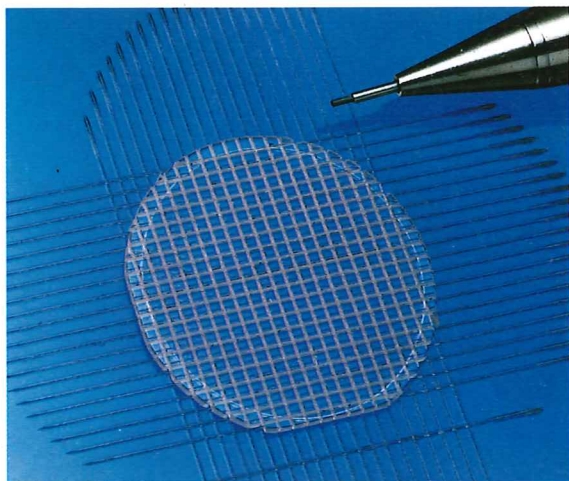


◆◆◆◆◆ 14

QU'EST-CE QU'UN LASER PUCE ?

par Engin Molva

Produits à très bas coût avec une grande fiabilité et une bonne reproductibilité, les lasers puces, dispositifs robustes et simples à utiliser, laissent entrevoir une véritable révolution technique dans le domaine des lasers solides. Développés depuis cinq ans au CEA, ils ont permis de réaliser plusieurs systèmes dont certains sont en phase de commercialisation.



ARTECHNIQUE

●●●●● 20

L'ÉPIDÉMIOLOGIE, SCIENCE DE BASE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

par William Dab et Denis Bard

Identifier les facteurs de risque associés statistiquement à la survenue d'une maladie par des études descriptives, démontrer leur rôle essentiel par des études analytiques puis, s'ils sont modifiables, envisager une action préventive, telles sont les principales caractéristiques de la démarche de l'épidémiologie, discipline qui oscille entre la compréhension des maladies et de leurs mécanismes, et la santé publique.



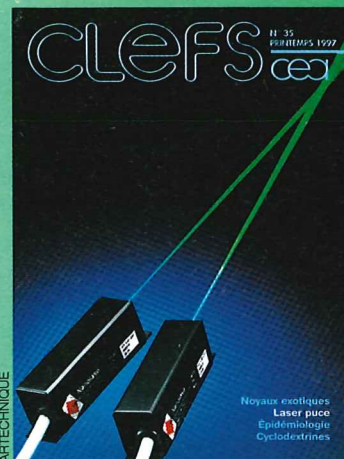
●●●●● 32

LES CYCLODEXTRINES ET LEURS APPLICATIONS

par Bruno Perly et Florence Pilard

Les cyclodextrines, "molécules-cages" constituées d'unités glucose, peuvent "complexer" diverses molécules, ce qui leur ouvre de multiples applications dans différents domaines. Elles sont, par exemple, capables de solubiliser et de protéger un principe actif pharmaceutique dans les milieux biologiques. La maîtrise par le CEA des techniques d'analyse structurale lui permet de jouer un rôle important dans le développement de telles molécules, en collaboration étroite avec des partenaires industriels.

N° 35 Printemps 1997



Microlasers verts, commercialisés par Nanolase, obtenus par doublement de fréquence extra-cavité d'un laser puce infrarouge à 1 064 nm à déclenchement passif : longueur d'onde de 532 nm ; fonctionnement impulsionnel d'une durée de 1 à 2 ns par impulsion et à des cadences de 10 kHz ; puissance moyenne de 1 à 4 mW dans le vert (voir l'article p. 14).

Green microlasers, marketed by Nanolase, obtained by frequency doubling outside the cavity of an infrared microchip laser at 1 064 nm with passive triggering: wavelength of 532 nm; pulsed operation for 1 to 2 ns per pulse and at a repetition rate of 10 kHz; average power from 1 to 4 mW in the green (see article, p. 14).

Contents in English on page 44.

Dans le prochain numéro :
In the next issue:

- PERCEPTION DES RISQUES
RISK PERCEPTION
- INTERROGATION PHOTONIQUE
PHOTONIC INTERROGATION
- MODÈLE STANDARD
THE STANDARD MODEL
- CONVERSION THERMOIONIQUE
THERMOIONIC CONVERSION
- RÉACTEUR ULYSSE
ULYSSE REACTOR



● ● ● ● ●
*Explosion de la supernova
de 1987. Les expériences sur
les noyaux exotiques réalisées
au Ganil ont notamment
permis aux astrophysiciens
de mieux comprendre le
processus de formation de
nouveaux noyaux lors
d'un tel événement.*

AAO/D. Malin/CIEL ET ESPACE

NOYAUX EXOTIQUES ET FAISCEAUX RADIOACTIFS AU GANIL

Pour comprendre le noyau atomique, le physicien nucléaire crée des noyaux très perturbés où la proportion entre le nombre de neutrons et de protons est très différente de celle des noyaux ordinaires. En attaquant de toutes parts ces noyaux dits exotiques, il révèle leurs propriétés, différentes de celles des noyaux existant dans la nature, voire des aspects inattendus, notamment pour les noyaux à halos. Ces noyaux exotiques jouent en cela un rôle clef pour tester les modèles de base. Le Laboratoire national Ganil, commun au Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), est un lieu mondialement reconnu pour leur étude.

Le Ganil (Grand accélérateur national d'ions lourds) a été construit de 1975 à 1982 afin de comprendre la cohésion du noyau par l'observation de collisions d'un noyau avec un autre (mécanisme de réaction) et, à partir de l'analyse des débris de ces collisions, de remonter aux conditions de température, de pression et de densité qu'un noyau peut supporter. Cette démarche s'est largement développée et constitue l'un des deux thèmes de recherche majeurs du Ganil. La surprise est venue des noyaux exotiques⁽¹⁾ qui constituent l'autre thème dominant. À l'époque de la construction du Ganil, les "spectroscopistes nucléaires" étudiaient le noyau, soit au repos en observant sa radioactivité, soit animé d'une faible vitesse en détectant les photons gamma émis par les noyaux modestement excités. Ils voyaient mal comment ils pourraient étudier ces bolides nucléaires, se déplaçant à une vitesse de l'ordre de

tiers de la vitesse de la lumière et qui probablement exploseraient en mille morceaux avant qu'ils ne puissent les étudier. Quelques physiciens ont cependant acquis alors la conviction que pourraient être aussi formés dans ce laboratoire, et donc étudiés, les noyaux exotiques.

Comment produit-on des noyaux exotiques ?

En 1934, Irène et Frédéric Joliot furent les premiers physiciens à créer en laboratoire des noyaux instables. Dans le *Journal de physique*, ils écrivaient en 1934 : "Il est probable qu'un certain nombre de noyaux isotopes d'éléments connus sont des radioéléments qui n'existent pas dans la nature en raison de leur instabilité, mais que l'on pourra créer par transmutation d'éléments ordinaires au moyen de particules irradiantes diverses : protons, deutons,

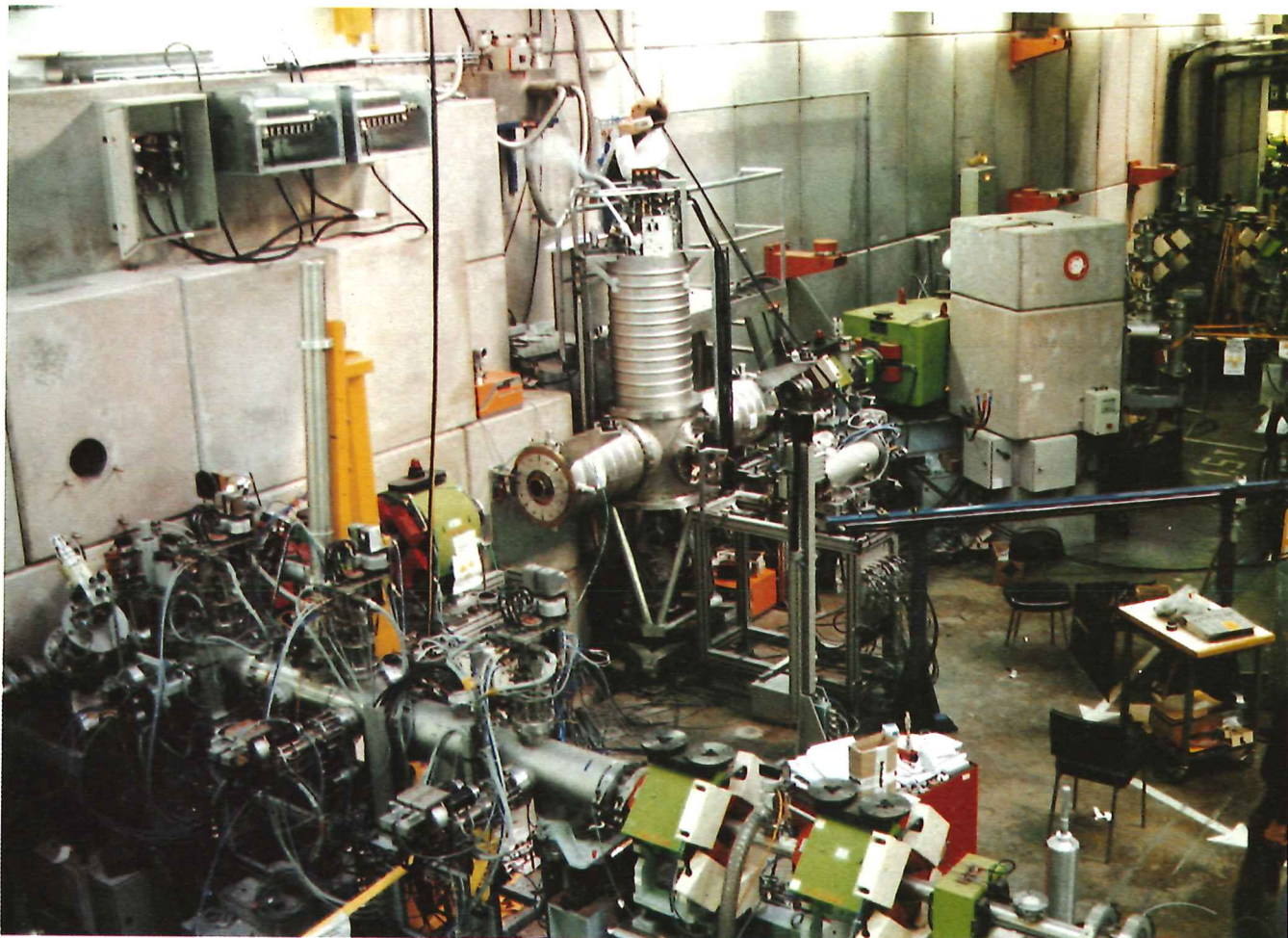
rayons α et peut-être d'autres encore."

Ce "peut-être d'autres encore" s'appelle au Ganil⁽²⁾ des ions lourds. Leur fragmentation produit des noyaux exotiques dans des proportions très faibles : il faut généralement de 10^5 à 10^9 ions lourds pour produire un noyau donné de ce type selon qu'il est plus ou moins exotique. Aussi est-il primordial de pouvoir choisir le meilleur couple cible-projectile et prédire le taux de production d'un noyau pour réaliser les expériences prévues dans les conditions optimales.

Le physicien procède en plusieurs étapes : il effectue des mesures systématiques de la production des noyaux exotiques à partir de différents fais-

(1) À ce sujet, voir *Clefs CEA* n° 8, p. 26 - 35.

(2) À ce sujet, voir *Clefs CEA* n° 10, p. 4 - 13.



Vue générale du dispositif SSSI, nouveau système de production et de focalisation de faisceaux exotiques au Ganil.

J.-M. Enquerrand/GANIL

ceux d'ions lourds incidents et différents types de cibles servant à réajuster les paramètres du modèle de fragmentation qui, aux énergies du Ganil, prédit incorrectement les taux de production. Puis il simule pour le noyau à étudier la fragmentation du projectile en prenant en compte l'influence du filtrage dû au dispositif expérimental de collection des noyaux exotiques.

De nouveaux outils

L'avantage que procurent les collisions d'ions lourds à ces énergies, par rapport à d'autres voies déjà explorées, découle des propriétés cinématiques des noyaux formés. Émis dans une direction proche de celle du faisceau incident et animés d'une grande vitesse, il est possible de les amener sur le dispositif expérimental avant qu'ils ne se soient transformés en d'autres noyaux et d'observer ainsi des espèces de plus en plus éphémères.

Des méthodes ingénieuses ont été développées au Ganil pour filtrer par-

mi les particules du faisceau primaire et la multitude de noyaux formés les plus rares et les plus recherchés.

La première sélection est effectuée par l'un des spectromètres magnétiques : LISE3 (Ligne ions super épluchés), SPEG (Spectromètre à perte d'énergie Ganil) et ALPHA⁽³⁾. La collecte des noyaux exotiques est améliorée grâce au dispositif SSSI (Source d'ions secondaires à solénoïdes intense) associé au spectromètre ALPHA. Deux critères de tri plus sévères se sont révélés déterminants, l'un tirant parti du ralentissement des ions par traversée de matière, l'autre utilisant un filtre de Wien (champs électrique et magnétique croisés) effectuant une sélection en fonction de la vitesse.

Être ou ne pas être, là est la question...

La connaissance, pour chaque isotope, des nombres de neutrons minimum et maximum (limite de stabilité) que peut supporter un noyau tout en main-

tenant sa cohésion est la première information qu'un modèle doit être capable de reproduire. La limite de stabilité n'est atteinte expérimentalement du côté riche en neutrons que de l'hydrogène au fluor, alors que du côté déficient en neutrons, elle est connue de l'hydrogène au cobalt. Cette différence s'explique par le fait que pour un isotope donné, il y a beaucoup plus de noyaux excédentaires en neutrons, donc plus "éloignés" de la stabilité, que de noyaux déficitaires qui eux sont plus proches de la stabilité.

Plus de quatre-vingt-cinq nouveaux noyaux ont été produits pour la première fois au Ganil. Le but n'est pas de produire tous les noyaux exotiques, mais plutôt de rechercher et d'étudier ceux qui sortent du commun : noyaux à halos, déformés, magiques, ou qui réservent peut-être d'autres surprises...

Un noyau est magique s'il possède un nombre bien caractéristique de neutrons ou de protons pour lesquels ses propriétés (masse, abondance naturelle...) présentent des variations brusques. Les nombres de neutrons et de protons pour lesquels ces discontinuités existent sont appelés magiques car ils confèrent au noyau une structure exceptionnellement stable par rapport à ses voisins. Un noyau "doublement magique" l'est à la fois en neutrons et en protons.

Le noyau d'étain de masse 100, en particulier, était activement recherché depuis vingt-cinq ans car il est l'unique des seuls cinq noyaux "doublement magiques" ayant le même nombre de neutrons et de protons à être situé aux confins de la stabilité. Il a été mis en évidence récemment au Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) en Allemagne et au Ganil en France.

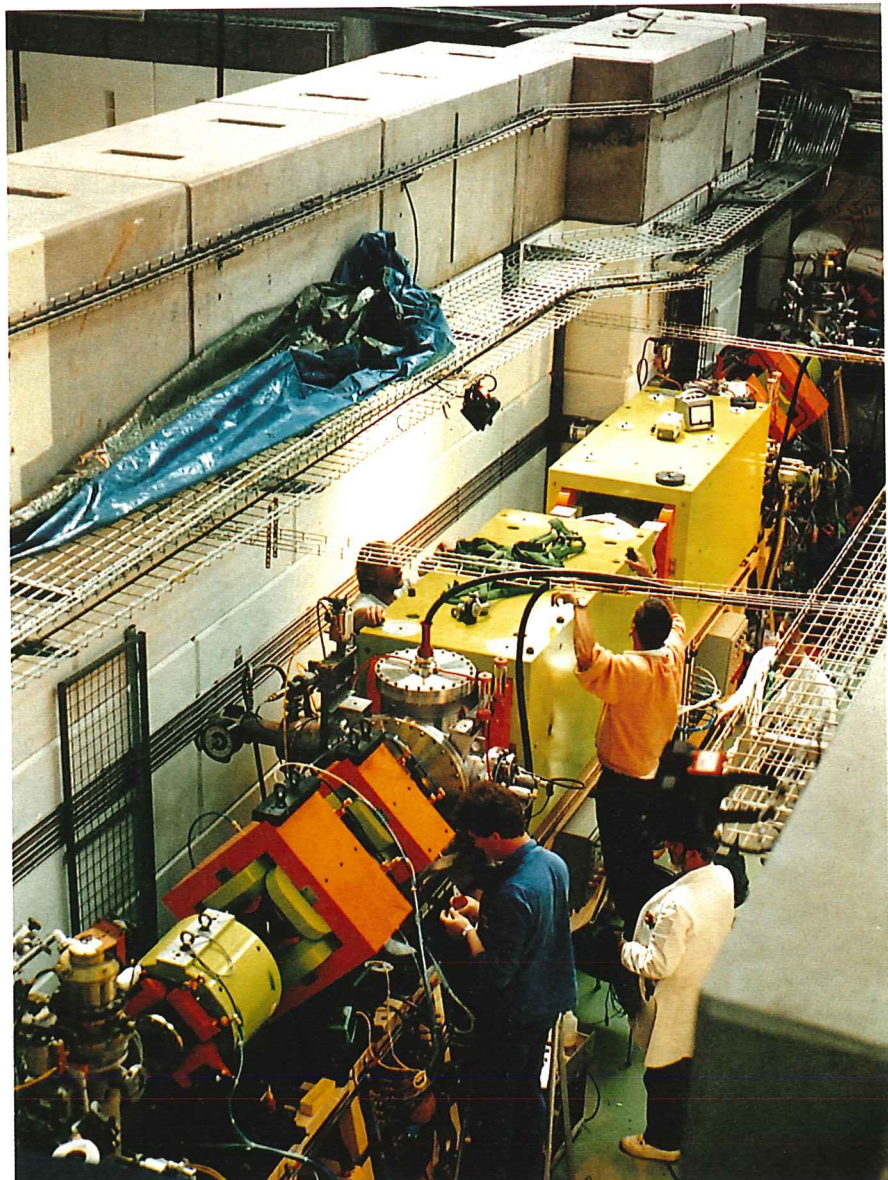
L'étape suivante porte sur l'éventuelle mise en évidence d'un noyau extrêmement riche en neutrons, le noyau d'oxygène de masse 28, lui aussi "doublement magique" mais comportant un nombre différent de neutrons et de protons (20 et 8).

La masse d'un noyau exotique

Le noyau est un objet physique comportant trop de constituants pour qu'une description détaillée microscopique puisse être réalisée, mais il en comporte aussi trop peu pour qu'une description macroscopique soit pleinement réaliste. La description du noyau est basée sur des forces nucléaires elles-mêmes déterminées à partir des propriétés des noyaux stables. Elle est inadéquate pour les noyaux exotiques. Les mesures systématiques de masse mettent sévèrement à l'épreuve les modèles théoriques. Elles cernent aussi les noyaux présentant des particularités.

Des mesures de masse très précises ($\Delta m/m = 10^{-5}$) ont été obtenues pour une soixantaine de noyaux grâce à

● ● ● ● ● ●
Vue partielle du spectromètre LISE3 montrant le filtre de vitesse.



J.-M. Enguerrand/GANIL

(3) À ce sujet, voir *Clefs CEA* n° 8, p. 32-34.

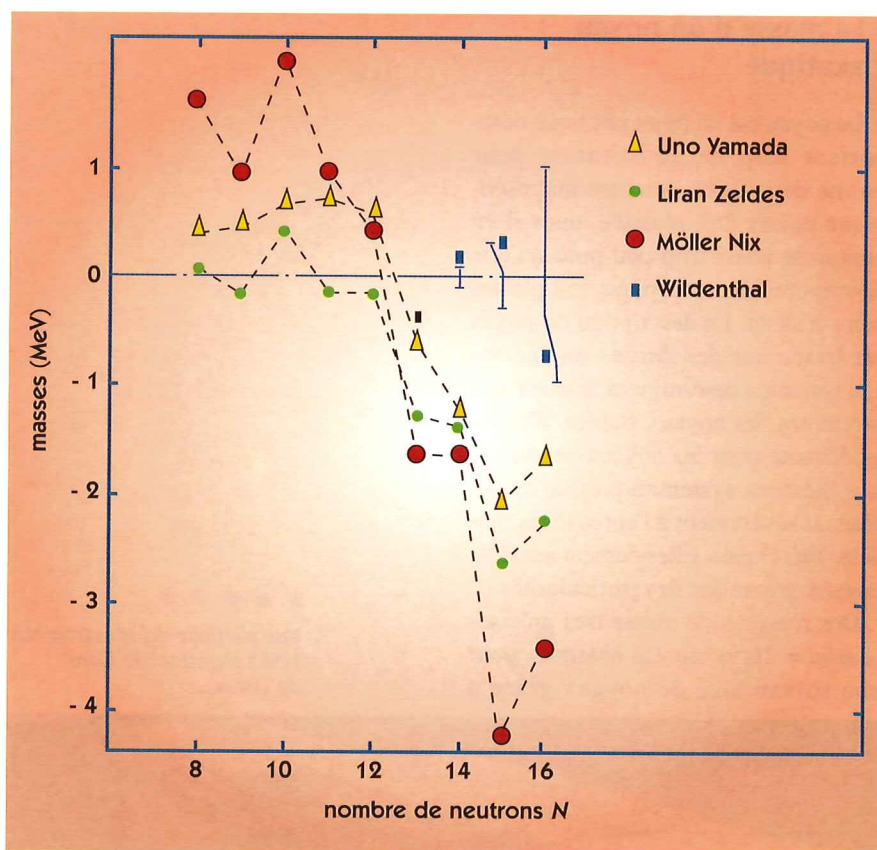


Figure 1. Comparaison des masses atomiques mesurées de différents isotopes d'oxygène à celles calculées à partir de plusieurs modèles théoriques.

● ● ● ● ●

l'idée ingénieuse d'associer les deux spectromètres à haute résolution ALPHA et SPEG.

Deux résultats majeurs ont été obtenus, le premier étant la remise en question de modèles théoriques à la suite d'une confrontation très contraignante avec les mesures trouvées (figure 1). Le second a été la confirmation du fait que les noyaux, au voisinage du magnésium de masse 32 (qui a 20 neutrons au lieu de 12 pour le magnésium stable de masse 24) sont déformés et non sphériques comme le sont les noyaux stables possédant 20 neutrons. Un noyau exotique possédant 20 neutrons n'est plus magique comme l'est un noyau stable comportant lui aussi 20 neutrons. Cette perte du caractère "magique" de ce noyau exotique soulève la question de nouveaux nombres magiques loin de la stabilité.

Pour pouvoir étendre la méthode de mesure de masse à des noyaux plus lourds (masse supérieure à 100) tout en conservant une précision de quelques millièmes, il faut augmenter la distance que parcourent les noyaux exotiques entre leurs lieux de production et de détection. Ceci a été astucieusement réalisé en utilisant, comme base de

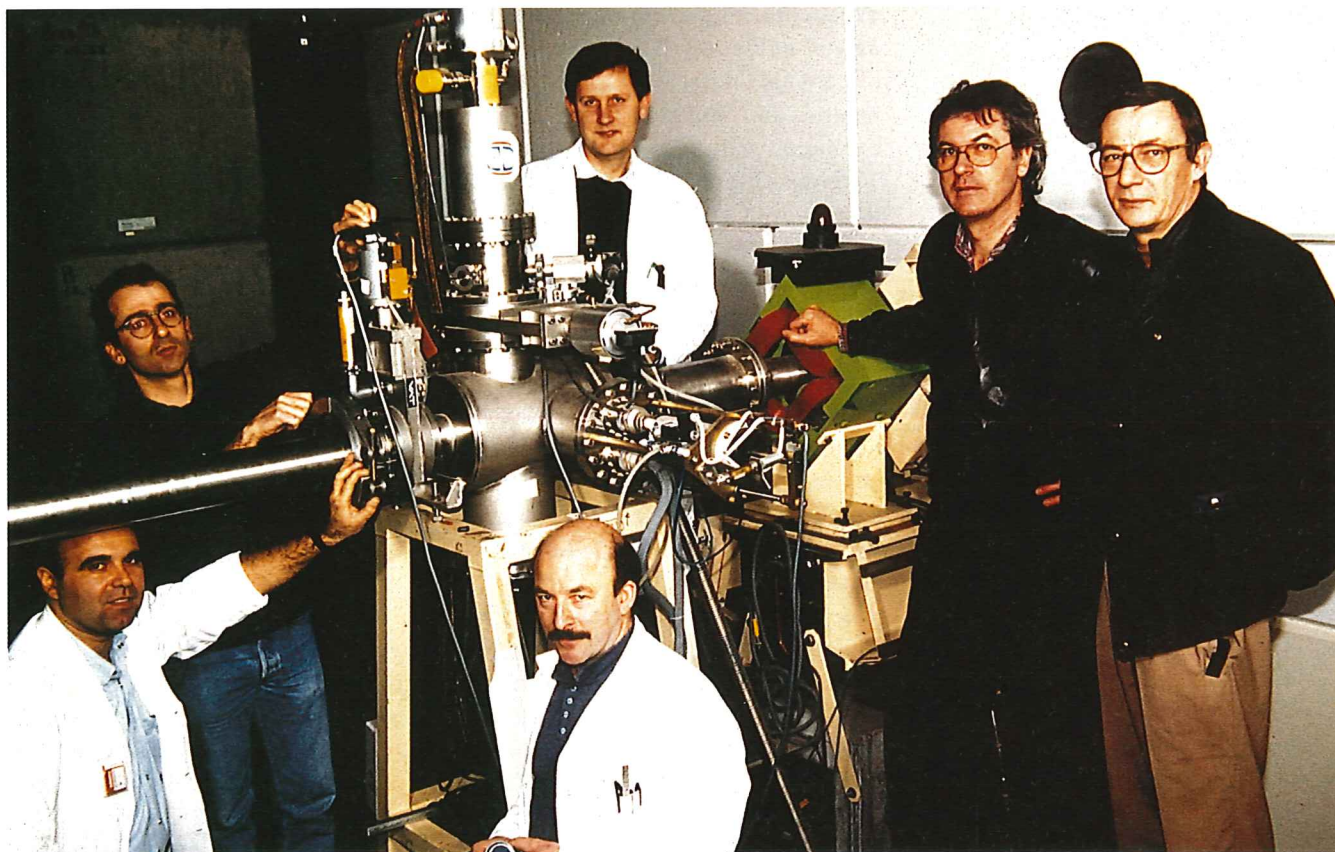
temps de vol, les nombreux tours (sur 2 à 3 km) qu'une particule effectue dans le deuxième cyclotron (CSS2) du Ganil. La masse du noyau doublement magique d'étain de masse 100 a pu être récemment mesurée pour la première fois. La production de noyaux d'étain de masse 100 en nombre suffisant pour en mesurer la masse est pour le physicien une étape particulièrement satisfaisante. Elle marque non seulement une avancée dans le domaine des noyaux exotiques mais lui fournit aussi les prémices des réponses à plusieurs questions.

L'une est de savoir si la notion de stabilité renforcée auprès des couches magiques est toujours valable loin de la stabilité, une autre de déterminer si les neutrons et les protons jouent des rôles identiques, et une troisième de définir quelle est l'influence mutuelle des neutrons et des protons pour un noyau "doublement magique" aussi exotique.

■ Espérance de vie et descendance d'un noyau exotique

Plus le déséquilibre entre le nombre de neutrons et de protons est fort, plus le noyau est instable. La désintégration la plus fréquente est l'émission β , éventuellement suivie de l'émission de photons γ . L'interaction faible sous-jacente agit comme une petite perturbation du noyau. Devant la complexité et le grand nombre de constituants de celui-ci, les modèles théoriques traitent souvent ce problème au premier ordre des calculs et ne reproduisent donc pas finement les résultats. Les calculs au deuxième ordre souffrent quant à eux de la complexité du problème. Les périodes radioactives de trente-neuf noyaux ont été mesurées pour la première fois au Ganil. Bien d'autres périodes radioactives y ont été confirmées et des informations sur les schémas de désintégration qui mettent à l'épreuve les modèles théoriques ont été obtenues.

Pour des noyaux plus exotiques, l'émission retardée de nucléons, processus où l'émission d'un β est suivie de celle d'un nucléon (proton ou neutron), prend le relais. L'émission de quatre



J.-M. Enguerrand/GANIL

neutrons retardés β -4n (pour le bore de masse 17 ; figure 2) et de trois protons retardés β -3p (pour l'argon de masse 31) a été observée pour la première fois au Ganil.

Les nucléons ainsi émis sont-ils préregroupés ou sont-ils dispersés dans le noyau ? La mesure de l'angle entre les nucléons émis permet de répondre à cette question. Bien qu'activement recherché au Ganil, un nouveau mode de radioactivité prédit par la théorie, l'émission directe de deux protons⁽⁴⁾, n'a pu être mis en évidence. Il reste

pour le moment en deçà du seuil d'observation. La réponse viendra peut-être des développements de détecteurs gazeux qui permettront de suivre chaque trace des différentes particules chargées émises par radioactivité.

Des noyaux obèses

La plus grande surprise de ces dix dernières années est certainement le fait que certains noyaux légers, saturés en neutrons, semblent développer autour de leur "cœur" de nucléons une sorte de halo ou de nuage neutronique dont la densité décroît exponentiellement depuis la surface. Les neutrons

L'équipe de développement des diagnostics de faisceau de la ligne de spectrométrie LISE et des aires expérimentales du Ganil.



(4) À ce sujet, voir *Clefs CEA* n° 8, p. 30.

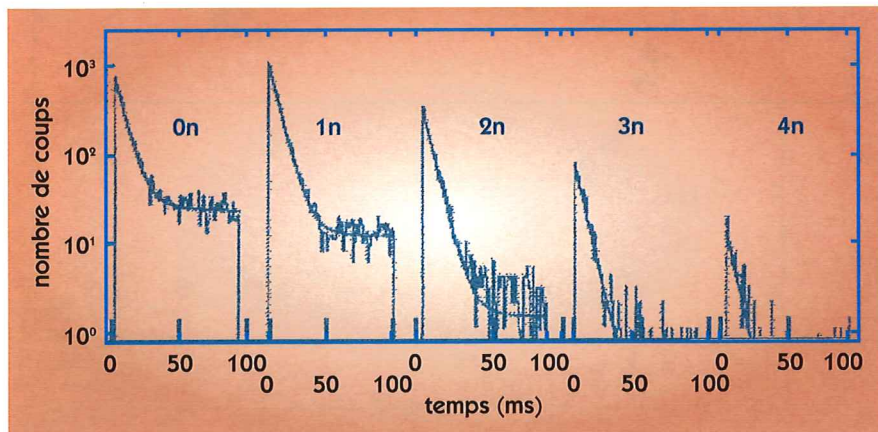


Figure 2. Distribution en temps des neutrons retardés (1n, 2n, 3n, 4n) du noyau de bore de masse 17. Le nombre de noyaux est reporté sur l'axe vertical en fonction du temps de décroissance en millisecondes (sur l'axe horizontal).



excédentaires s'aventurent loin des autres nucléons, bien au-delà des dimensions nucléaires usuelles. Un neutron du lithium de masse 11, par exemple, peut s'éloigner à plus de 10 fermis ($1 \text{ fermi} = 10^{-15} \text{ m}$) du centre de ce noyau alors que le rayon d'un noyau de masse équivalente, tel le carbone stable de masse 12, n'est que de 2,5 fermis et que celui de noyaux beaucoup plus lourds comme le plomb (208 nucléons) est de l'ordre de 7 fermis.

Du point de vue de la physique quantique, les neutrons du halo ont, pendant un bref laps de temps, une probabilité non nulle de se trouver hors de la portée de l'interaction forte qui les retient à l'intérieur du noyau.

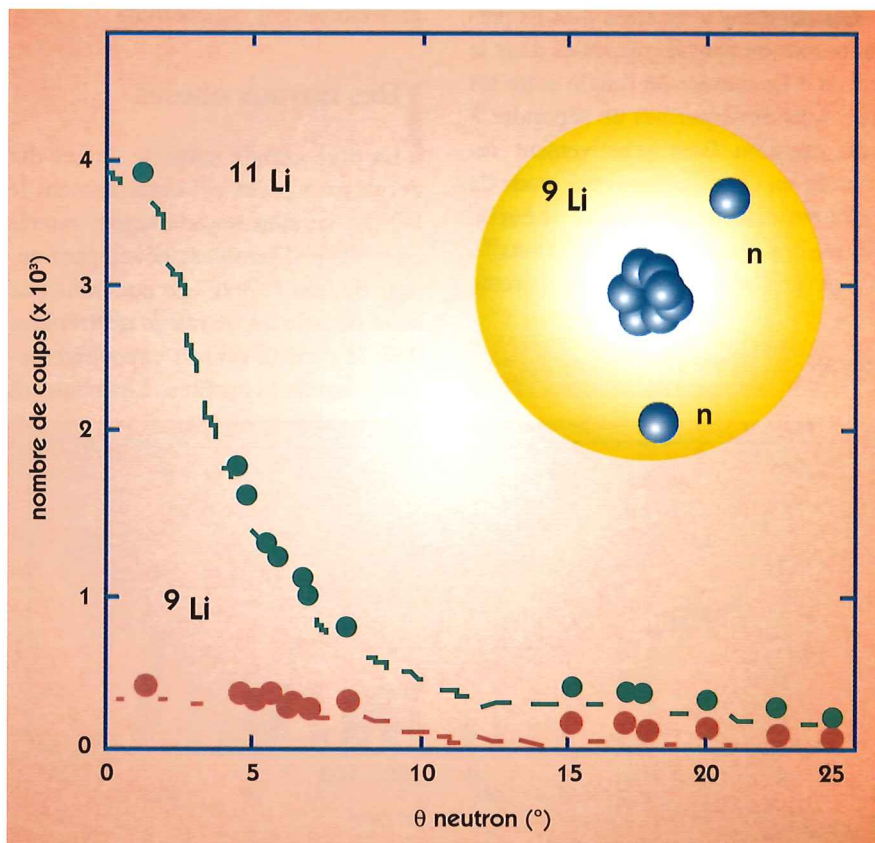
Le physicien a accès à la connaissance de ces halos de nucléons par différentes mesures. La probabilité de réaction du noyau à halo avec un noyau cible lui indique directement la taille des noyaux. La détection, à différents angles, des nucléons du halo dissociés du noyau cœur dans les champs coulombien et nucléaire d'un noyau cible le renseigne sur la structure des nucléons du halo (figure 3). Enfin, la détection, à différents angles, des noyaux à halos non modifiés en nature et en

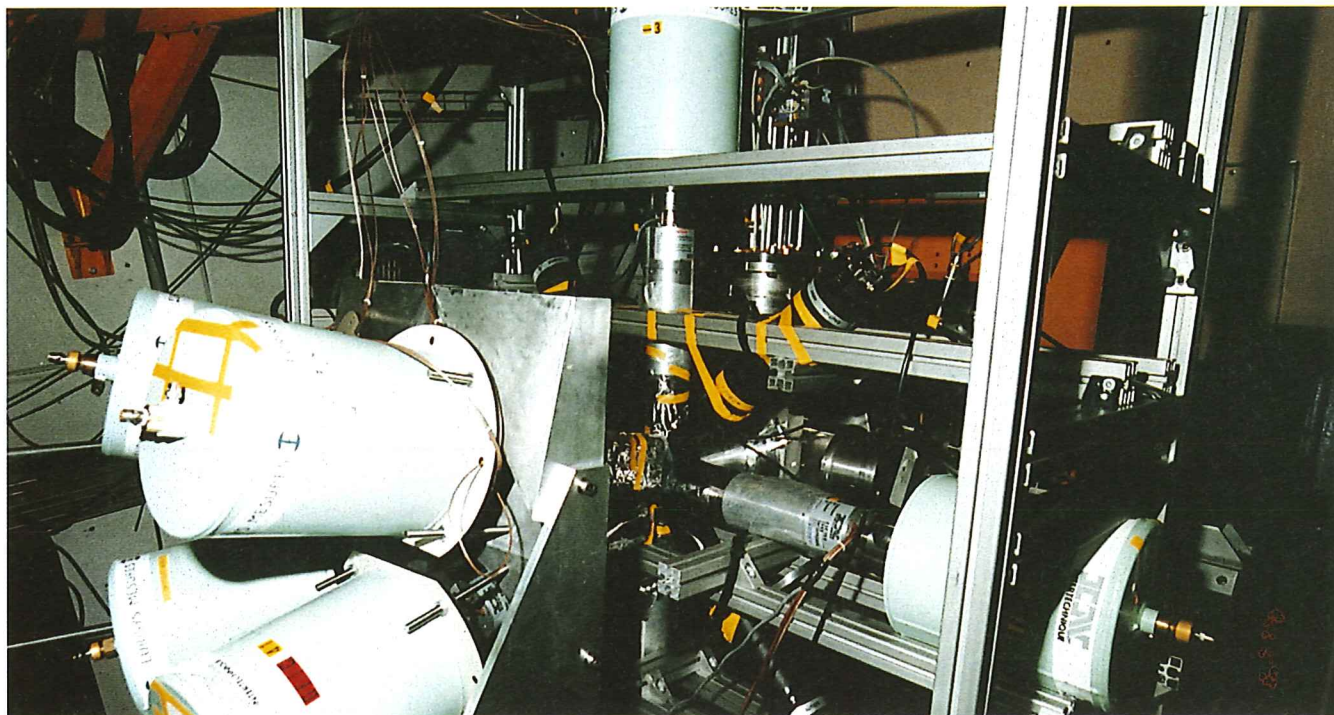
énergie par le choc avec un autre noyau cible lui donne la répartition de la densité des nucléons à l'intérieur du noyau.

Ainsi, les noyaux du béryllium de masse 11 (halo d'un neutron), du carbone de masse 19 (halo d'un neutron), du lithium de masse 11, du béryllium de masse 14 (halo de deux neutrons) et du bore de masse 8 (candidat éventuel pour un halo à un proton) ont été étudiés au Ganil. La connaissance des noyaux légers à halos riches en neutrons a déjà beaucoup progressé. Il a été établi que le halo est bien dû aux neutrons excédentaires et que l'extension du halo dépend de l'énergie qui relie le(s) nucléon(s) du halo au cœur : plus l'énergie de liaison est faible, plus les nucléons peuvent s'éloigner du cœur et plus le halo est étendu. Un autre acquis est que le noyau à halo de deux neutrons relève de la même idée de base que le noyau à halo d'un neutron, à ceci près que la présence de deux nucléons supplémentaires autour du cœur nécessite la résolution d'un système quantique à trois corps, problème théorique non résolu.

Du côté riche en protons, le fait que le proton possède une charge non nulle devrait limiter l'extension du halo : une

Figure 3. Vue schématique d'un noyau à halo, en haut à droite. Les courbes représentent les distributions expérimentales en angle des neutrons émis lors de réactions dans le cas des noyaux de lithium de masses 9 et 11. Dans le cas du noyau ^{11}Li , les neutrons sont émis préférentiellement à zéro degré dans la direction du noyau incident, contrairement au noyau de ^9Li . Deux neutrons du ^{11}Li sont très facilement dissociés sans être perturbés. Le ^{11}Li est constitué d'un "cœur" habituel de nucléons et d'un halo de deux neutrons peu liés qui s'aventurent bien au-delà des dimensions nucléaires usuelles.





J.-M. Enguerrand/GANIL

Dispositif de détection
des noyaux isomériques.



fois éloigné du noyau proprement dit, le proton se heurte à la barrière de potentiel due à la charge du noyau et devrait être définitivement repoussé. Beaucoup de travail et de discussions sont encore nécessaires pour appréhender le bore de masse 8, candidat éventuel au halo d'un proton, dont la compréhension est encore ambiguë.

Du fait de sa dimension plus importante, le noyau à halo aurait une probabilité beaucoup plus forte, à basse énergie, de fusionner avec un autre noyau. Là aussi, le Ganil a lancé un programme car ce sera peut-être la voie de demain pour produire des éléments très lourds au-delà de l'uranium.

Des noyaux qui ne savent pas se reposer

Le physicien décrit le noyau comme un ensemble de nucléons indépendants évoluant dans un champ créé par leurs forces d'interactions. Les nucléons occupent, en nombre défini, des orbites ou couches successives aux propriétés bien caractéristiques. Le remplissage des couches détermine la forme d'un noyau. Si on leur communique de l'énergie, les nucléons peuvent changer d'orbite : des niveaux d'excitation sont ainsi définis.

Généralement, les nucléons "se dépêchent" de retourner vers l'état fonda-

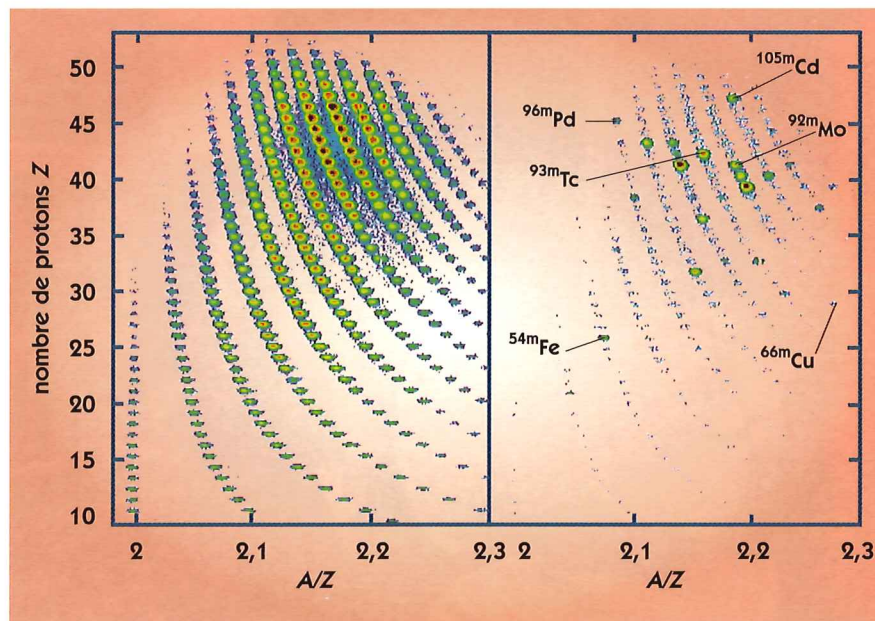
mental en dissipant rapidement (en un temps de l'ordre de la picoseconde, soit 10^{-12} s) l'énergie sous forme de photons γ , mais ils peuvent parfois rester dans un état d'excitation particulier durant un temps beaucoup plus long. La durée de ces niveaux isomériques ou métastables peut varier de la nanoseconde à plusieurs heures, voire plusieurs années. Leur étude a été développée au Ganil dans deux directions : d'une part la mise au point d'une méthode pour rechercher globalement les noyaux ayant des niveaux isomériques (figure 4) et en étudier la structure, d'autre part la réalisation d'un faisceau de noyaux de scandium de masse 42 dont 98 % des noyaux sont excités dans l'état métastable. Ces faisceaux isomériques sont des réservoirs d'énergie et de moment angulaire intrinsèque. Ils constituent un moyen unique de déterminer l'influence de ces paramètres sur le comportement des noyaux lors de réactions.

Les tranches possibles du noyau

L'espacement en énergie et les caractéristiques des "états excités" révèlent les propriétés de leur structure. Plus la différence d'énergie entre l'état fondamental (ayant l'énergie minimum) et le premier état excité est faible, plus la

Figure 4. Carte d'identification des noyaux produits par fragmentation du projectile d'étain de masse 112. Le numéro atomique des noyaux est reporté sur l'axe vertical, le rapport de la masse et du numéro atomique des noyaux sur l'axe horizontal : à gauche, tous les noyaux sans sélection, à droite, les seuls noyaux en coïncidence lente avec une transition gamma ; les noyaux possédant un état isomérique sont ainsi mis en évidence (m signifie métastable).

● ● ● ● ● ●



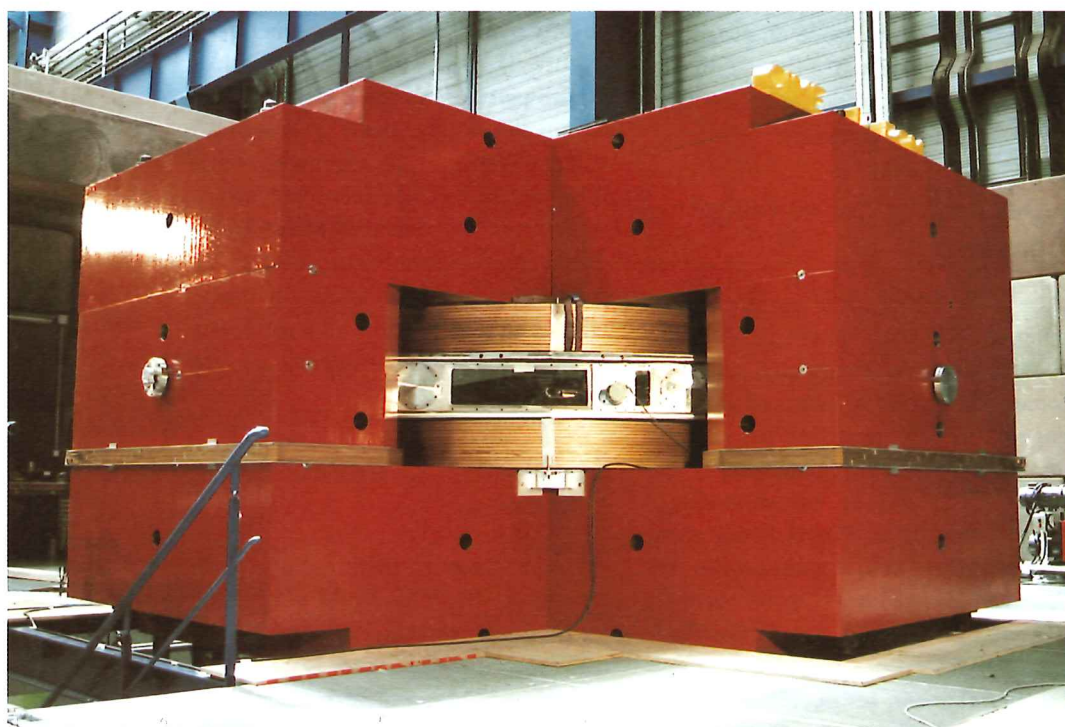
durée pendant laquelle l'ensemble des nucléons reste selon une configuration donnée est courte, plus le nombre de nucléons ayant changé d'état sera important et plus le mouvement sera dit collectif.

Un moyen d'exciter un noyau consiste à le faire passer au voisinage d'un noyau lourd (excitation coulombienne). L'observation du refroidissement du noyau par émission de photons γ indique au physicien les caractéristiques des états possibles du noyau et ainsi leur degré de collectivité. Dans ces expériences d'excitation coulombienne,

le noyau est encore en mouvement quand il émet le photon γ . L'énergie du photon γ émis par le projectile en mouvement est donc observée à une valeur différente de celle qui serait observée si le noyau émetteur était à l'arrêt : c'est l'effet Doppler. Il s'ensuit une perte de résolution en énergie pour le signal observé. C'est pourquoi ces expériences étaient jusqu'alors réservées à des énergies du projectile faibles pour minimiser cette distribution en énergie et seuls des projectiles stables (existants dans la nature) pouvaient être étudiés. Une expérience réalisée au Ganil a montré

Le cyclotron CIME (Cyclotron d'ions à moyenne énergie) au cours de son montage au Ganil.

● ● ● ● ● ●



J.-M. Enguerrand - GANIL

Noyaux exotiques et nucléosynthèse stellaire

Les expériences sur les noyaux exotiques réalisées au Ganil ont plus particulièrement fait progresser l'astrophysique dans quatre domaines.

- Les différents processus de la nucléosynthèse stellaire font intervenir des réactions à l'origine de la formation des éléments constituant notre univers. Ces réactions sont difficiles à étudier car elles font intervenir des noyaux radioactifs à de très basses énergies, difficilement réalisables en laboratoire. Deux d'entre elles : $^{13}\text{N} + \text{proton} \rightarrow ^{14}\text{O} + \gamma$ et $^{11}\text{C} + \text{proton} \rightarrow ^{12}\text{N} + \gamma$ ont pu l'être au Ganil grâce à un stratagème qui consiste à les étudier par le biais des réactions inverses en dissociant les noyaux ^{14}O et ^{12}N dans le champ coulombien d'une cible : $^{14}\text{O} + \gamma \rightarrow ^{13}\text{N} + \text{proton}$ et $^{12}\text{N} + \gamma \rightarrow ^{11}\text{C} + \text{proton}$ aux énergies élevées que l'on sait produire au Ganil.

- Si l'on sait que différents cycles de combustion sont responsables de la nucléosynthèse des éléments jusqu'au fer, le passage d'un cycle à l'autre est encore mal compris. Un noyau clef pour s'échapper du cycle

CNO (carbone, azote, oxygène) est le néon de masse 19 pour lequel il y a compétition entre la capture d'un proton formant le sodium de masse 20, situé dans le cycle suivant, et l'émission β^+ conduisant au fluor de masse 19 qui retombera dans le cycle CNO. La probabilité qu'a le néon de masse 19 de capturer un proton dépend essentiellement de la structure du noyau résultant – le sodium de masse 20 – dont les niveaux énergétiques ont été mesurés par la décroissance radioactive du noyau exotique de magnésium de masse 20.

- Sous certaines conditions de température et de densité, la capture rapide de protons (processus rp) prend le relais du cycle CNO et permet de synthétiser les isotopes riches en protons jusqu'à des masses aussi élevées que 100. La mise en évidence des noyaux de gallium de masse 60 et d'arsenic de masse 64 a permis de préciser le chemin du processus rp depuis les noyaux de cuivre jusqu'à ceux de strontium. La mesure expérimentale s'est révélée indispensable car les prédictions

des différents modèles théoriques donnaient des informations contradictoires quant à la limite de stabilité pour ces noyaux très déficitaires en neutrons.

- L'explosion de supernovae s'accompagne d'un flux de neutrons important. De nouveaux noyaux se forment les uns à partir des autres dans des proportions dépendant de la compétition entre, d'une part la capture d'un neutron formant des noyaux plus exotiques, et d'autre part la radioactivité β^- conduisant à des noyaux plus stables. Dans le système solaire, le calcium de masse 46 est beaucoup moins abondant que le calcium de masse 48, bien qu'il soit plus proche du plus abondant, le calcium de masse 40. La mesure des périodes et des taux d'émission des particules de radioactivité émises par des noyaux exotiques riches en neutrons a permis de déterminer les noyaux géniteurs des isotopes de calcium de masses 46 et 48, et ainsi de comprendre la raison de ces abondances *a priori* anormales.

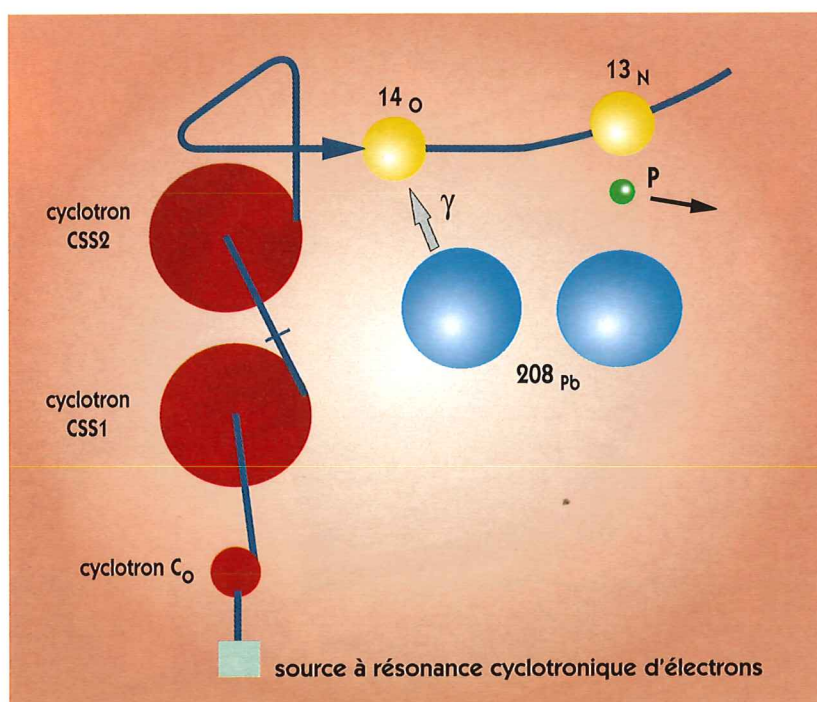
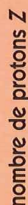


Figure 5. Dissociation du noyau exotique ^{14}O , réaction inverse de $^{13}\text{N} + \text{proton} \rightarrow ^{14}\text{O} + \gamma$. Des réactions telles que $^{13}\text{N} + \text{proton} \rightarrow ^{14}\text{O} + \gamma$ jouent un rôle important dans la synthèse des éléments au cœur des supernovae. La probabilité de synthèse de ^{14}O peut être étudiée par le biais de la réaction inverse, la dissociation coulombienne de ^{14}O en $^{13}\text{N} + \text{proton}$. (CSS = cyclotron à secteurs séparés).

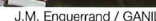
● ● ● ● ●



● ● ● ● ●

Des données pour les astrophysiciens

12



*Château de cristal de l'IN2P3
utilisé pour la détection des
rayonnements γ émis par
les niveaux excités des
noyaux exotiques.*

le scénario de la nucléosynthèse stellaire est connu dans ses grandes lignes, les astrophysiciens ont cependant besoin pour valider leurs théories de davantage de données nucléaires expérimentales telles que les taux des réactions nucléaires, les masses et les périodes des ions radioactifs.

Les sujets explorés avec succès au Ganil (encadré, figure 5) montrent l'apport de la physique des noyaux exotiques à l'astrophysique. Choisir parmi la multitude des noyaux exotiques ceux qui jouent un rôle clef dans les processus de nucléosynthèse et méritent d'être étudiés ne peut se faire sans que des liens ne se tissent entre les physiciens des deux disciplines.

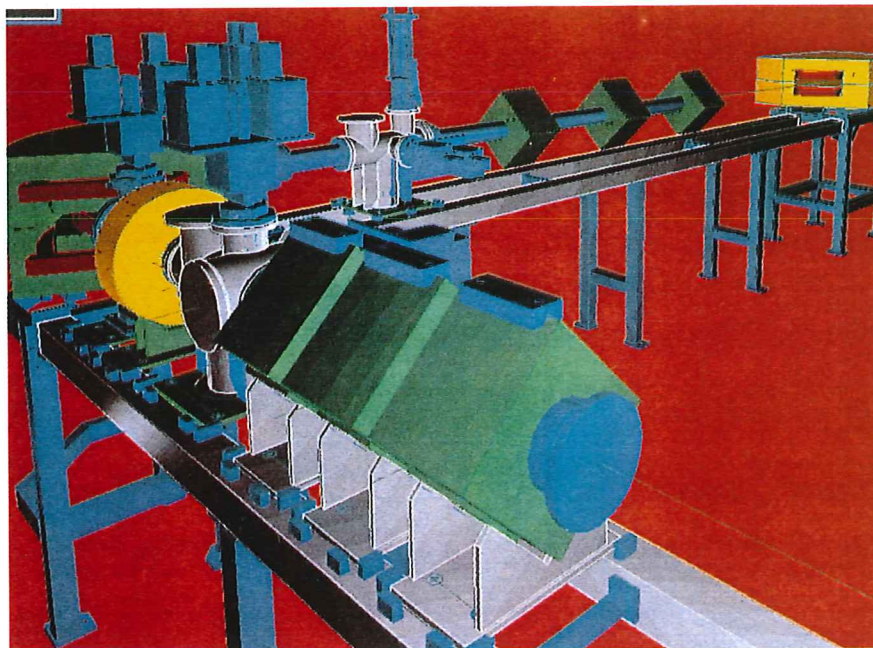
Les promesses du projet SPIRAL

Les noyaux produits au Ganil constituent déjà en eux-mêmes des faisceaux radioactifs, mais de qualité médiocre. Gagner d'une part en intensité, d'autre part sur les caractéristiques optiques des faisceaux sont les objectifs du projet SPIRAL (Système de production d'ions radioactifs accélérés en ligne). Le projet, dont la réalisation est prévue pour la fin de l'année 1998, est cofinancé par le CEA, le CNRS et la région Basse-Normandie.

Le faisceau incident du Ganil, dit primaire, est envoyé sur une cible épaisse qui arrête le faisceau. Les noyaux exotiques sont formés soit par la fragmentation des noyaux projectiles, soit par la fragmentation des noyaux cibles. Ils sont extraits de la cible par la forte température (environ 2 000 °C) déposée par le faisceau primaire, ionisés ensuite dans une source, puis triés et accélérés par le cyclotron.

La production d'ions radioactifs sera accrue d'une part par l'utilisation de cibles très épaisses, d'autre part par l'augmentation de l'intensité du faisceau primaire dans le cadre du projet THI (Transport haute intensité, réalisé en 1996). Le gain en qualité optique des faisceaux est obtenu par l'utilisation du cyclotron, permettant un tri très sélectif et une accélération des ions radioactifs à l'énergie souhaitée.

Les énergies seront comprises entre



GANIL

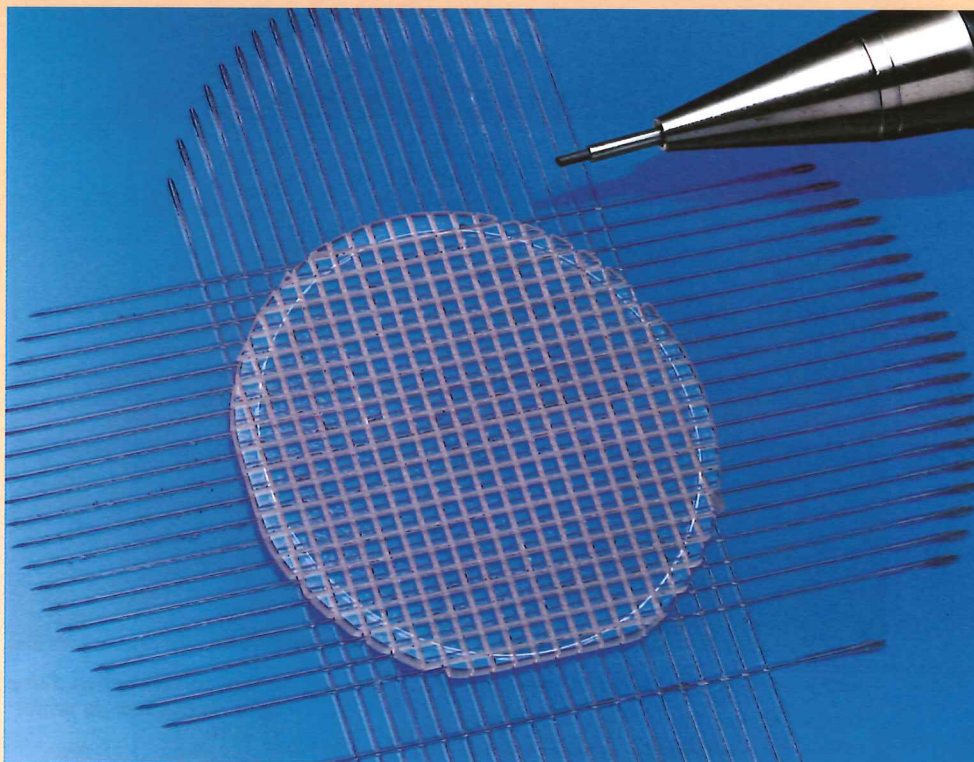
3 et 20 MeV par nucléon, dépendant essentiellement du nombre atomique de l'ion d'intérêt et du rapport de sa masse sur sa charge électrique. Les intensités attendues dépendent, elles, fortement du noyau, selon qu'il est plus ou moins loin de la stabilité.

En douze ans de travaux sur les noyaux exotiques et malgré une vive compétition internationale, le Ganil s'est acquis une solide renommée avec des résultats variés portant sur la structure nucléaire proprement dite mais aussi sur des phénomènes nouveaux tels les noyaux à halos, ou dans un domaine voisin, l'astrophysique (figure 6). Les nombreux résultats montrent l'efficacité des moyens mis en jeu : LISE3, SPEG, SISSI. Avec la machine SPIRAL, les expériences déjà citées gagneront en qualité, d'autres deviendront possibles. La structure de noyaux encore plus exotiques pourra être étudiée lors de réactions induites par des ions déjà eux-mêmes exotiques. La matière nucléaire sera poussée dans des conditions encore plus extrêmes et de nouveaux champs d'investigation seront ouverts.

Image de conception d'une ligne de faisceau du projet SPIRAL.



Marie-Geneviève Saint-Laurent
Laboratoire national Ganil
Laboratoire commun
CEA DSM CNRS IN2P3
Direction des sciences de la matière
*Bd Henri Becquerel
Caen (Calvados)*



ARTECHNIQUE



Découpe collective avec une scie à disque de lasers puces ($1 \times 1 \text{ mm}^2$) sur un substrat de YAG dopé au Nd de 25 mm de diamètre et 750 μm d'épaisseur, avec les miroirs déposés sur chaque face. Plus de 200 lasers puces émettant à une longueur d'onde de 1 064 nm sont fabriqués simultanément.

QU'EST-CE QU'UN LASER PUCE ?

Des dispositifs simples à utiliser

Le "laser puce" ("microchip laser") ou "microlaser" est un laser solide miniaturisé pompé par une diode laser, le plus élémentaire et compact possible, avec une dimension typique de l'ordre d'un demi-millimètre cube. Malgré la simplicité du concept imaginé dans les années soixante, les premiers dispositifs ont été réalisés vers la fin des années quatre-vingt dans plusieurs laboratoires dans le monde, en particulier aux États-Unis, au Japon et en France. L'avantage principal du laser puce réside dans son mode de fabrication collective, qui utilise des techniques proches de celles de la microélectronique et qui autorise ainsi une production de masse à très faible coût, avec une grande fiabilité et une très bonne reproductibilité. Les microlasers sont extrêmement robustes et simples à utiliser, sans aucune nécessité de réglage ou de maintenance. Ils laissent entrevoir une véritable révolution technique dans le domaine des lasers solides, qui pourraient ainsi s'ouvrir vers des marchés de grande

diffusion (automobile, marquage industriel, environnement, médical, travaux publics, télécommunications...).

Le procédé de fabrication

Les lasers puces sont développés au Laboratoire d'électronique, de technologie et d'instrumentation du Commissariat à l'énergie atomique (CEA/Leti) depuis environ cinq ans. Cette activité est issue des compétences dans l'élaboration et le conditionnement des matériaux laser et des compétences en microélectronique du Leti, qui ont permis la miniaturisation et la fabrication collective.

Un matériau laser excité par une diode laser

Comme dans tout laser solide, le laser puce est constitué d'un matériau laser, qui est le milieu actif émetteur de lumière, contenu dans un résonateur formé par deux miroirs (figure 1). Le tout forme ainsi "l'oscillateur laser", qui permet d'obtenir

l'amplification de l'émission stimulée et l'émission laser. La source d'énergie externe ou la source de "pompage optique" est une diode laser, qui permet "d'exciter" les ions actifs du matériau laser. Dans le laser puce, les miroirs de l'oscillateur sont directement déposés sur les faces parallèles et polies d'une lame de matériau laser très mince (quelques centaines de micromètres à un ou deux millimètres). Ils sont faits d'un empilement de multicouches diélectriques (entre 20 et 40 couches de type SiO_2 et TiO_2), dont l'épaisseur totale est de 1 à 2 μm .

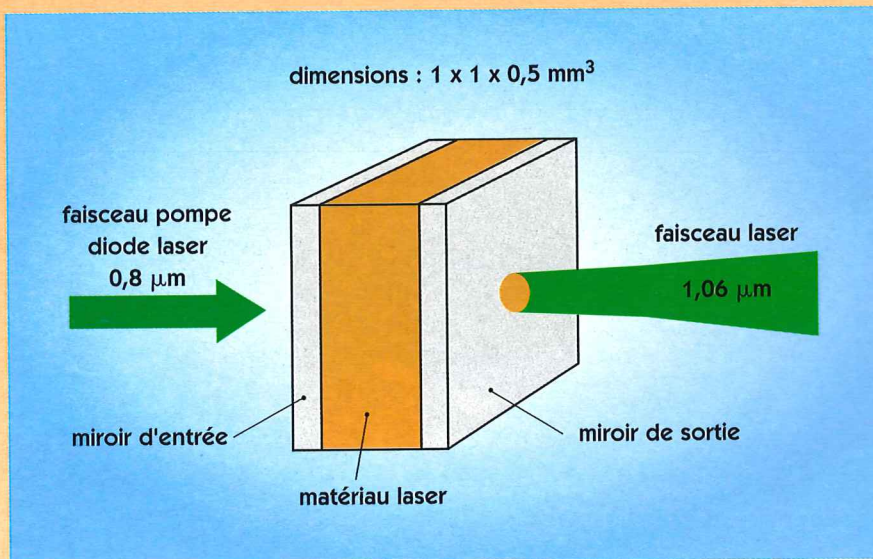
La fabrication collective des lasers puces commence par la découpe de lames du matériau laser, qui se présente sous la forme d'un barreau cylindrique de 25 mm de diamètre et d'une dizaine de centimètres de longueur. Plusieurs dizaines de lames de 0,3 à 2 mm d'épaisseur sont ainsi tronçonnées dans un barreau. Ces lames sont polies avec un excellent parallélisme sur les deux faces. Les miroirs de l'oscillateur laser sont déposés sur chaque face dans une machine d'évaporation, simultanément sur plusieurs lames (typiquement 5 à

10 lames de 25 mm de diamètre). Ensuite, chaque lame est découpée à l'aide d'une scie diamantée en plusieurs (plus de deux cents) petits lasers puces élémentaires de section carrée de $1 \times 1 \text{ mm}^2$. Ce procédé permet ainsi de produire 1 000 à 2 000 lasers puces par lot de fabrication.

Après la découpe individuelle, chaque laser puce est monté dans un boîtier pour être pompé longitudinalement par une diode laser infrarouge, soit directement, soit à travers une fibre optique. Dans ce dernier cas, une même diode laser de pompe peut être utilisée pour différents lasers puces qui seront montés sur des connecteurs standards de fibre optique. Ainsi, grâce à la fibre optique, le laser puce est séparé de la diode de pompe, qui est l'élément le plus fragile de l'ensemble. Pour d'autres applications où la compacité est primordiale, le laser puce et la diode laser de pompe sont intégrés ensemble dans un même boîtier, avec un élément thermoélectrique pour le contrôle de la température de la diode laser.

Faire croître une couche d'absorbant saturable par épitaxie

Une variante originale consiste, par une technique "d'épitaxie en phase liquide", à faire croître sur l'une des faces de la lame d'un matériau laser une couche mince monocristalline d'un matériau "absorbant saturable" de $50 \mu\text{m}$ d'épaisseur. Au début du pompage, cette couche absorbe fortement la lumière émise par le matériau laser pompé et empêche ainsi l'oscillation laser. Il devient transparent (il est dit *saturé*) lorsque la densité de lumière dans la cavité dépasse un certain seuil appelé *intensité de saturation* de l'absorbant saturable. Tant que le seuil de saturation n'est pas atteint, l'énergie du pompage est "stockée" dans le matériau laser. Ce processus est très similaire à la charge d'une capacité électrique. Après un certain temps de pompage, l'énergie stockée dans la cavité permet de démarrer l'effet laser à un niveau très faible et d'atteindre ainsi l'intensité de saturation de l'absorbant saturable, qui devient brusquement transparent. Ainsi, toute l'énergie stockée (qui peut atteindre une dizaine de microjoules) pendant la "charge" est libérée brutalement sous forme d'une impulsion laser brève (typiquement entre 500 ps et 2 ns) et géante (puissance crête de plusieurs kilowatts). Il est possible de faire l'analogie entre l'émission de cette impulsion géante et la décharge brutale d'une capacité électrique. Lorsque le niveau excité des ions actifs se vide après l'impulsion laser, l'effet laser s'arrête et l'absorbant saturable redevient opaque, et le processus s'enchaîne de lui-même. Ce pro-



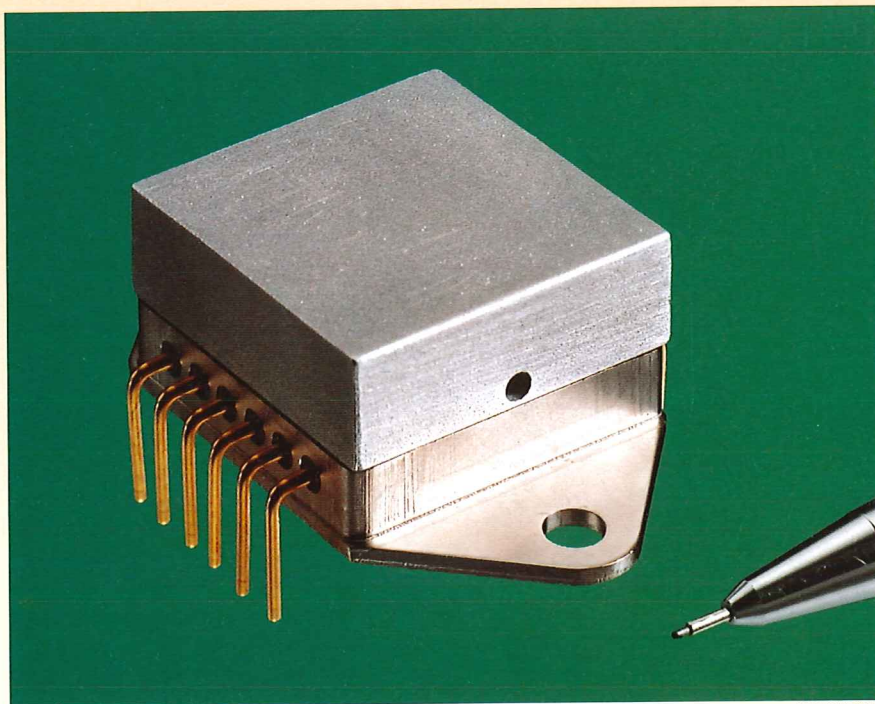
cédé de "déclenchement" est dit *passif* car les impulsions sont générées sans intervention extérieure. Dans ce processus, les caractéristiques (énergie, durée) de l'impulsion laser dépendent de celles de l'absorbant saturable et de l'oscillateur. Par contre, la fréquence de répétition des impulsions est directement proportionnelle à la puissance de la diode laser de pompe. Plus le pompage est fort, plus vite la saturation de l'absorbant est atteinte et plus la fréquence de répétition est élevée. Elle est typiquement de 10 000 impulsions par seconde et peut atteindre une centaine de kilohertz.

Le laser puce se comporte comme un transformateur de lumière laser. En effet, il permet d'obtenir, à partir d'une diode laser aux caractéristiques médiocres, un faisceau laser presque parfait (monomode transverse et longitudinal, faisceau gaussien).

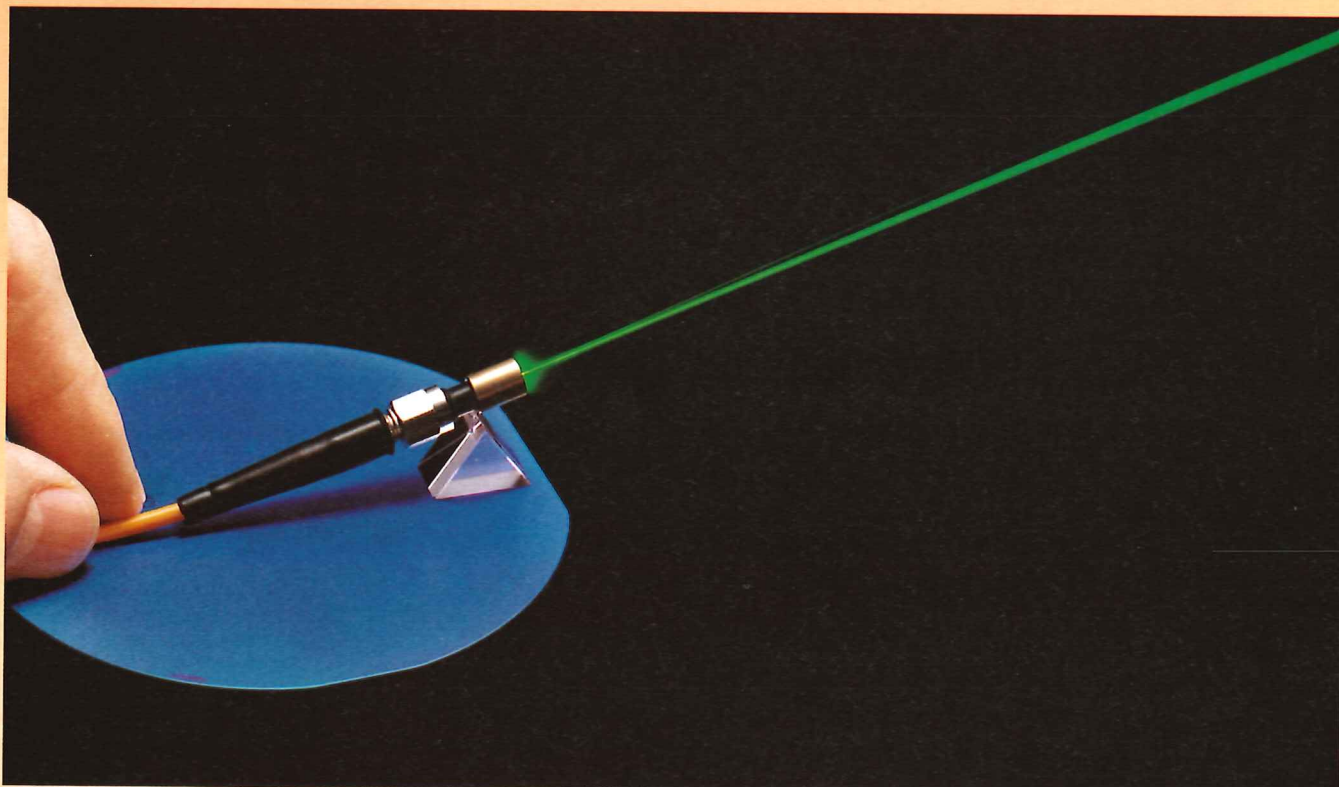
Figure 1. Schéma de principe du laser puce. Les miroirs d'entrée et de sortie de la cavité sont directement déposés sur les faces polies du matériau laser. Celui-ci est dopé avec des ions actifs excités par une diode laser, qui réémettent de la lumière. Si le pompage optique est suffisamment fort, l'oscillation laser est obtenue.



Boîtier d'un laser puce dans lequel le laser puce et la diode laser de pompe sont intégrés ensemble avec un élément thermoélectrique pour le contrôle de la température de la diode laser.



ARTECHNIQUE



Microlaser vert obtenu par doublage de fréquence d'un laser puce infrarouge à 1 064 nm à déclenchement passif. Le pompage est effectué avec une diode laser fibrée, à travers une fibre multimode de 100 μm de diamètre, sans aucune optique de focalisation.



sien "limité par la diffraction"). Le faisceau du laser puce est naturellement circulaire et peu divergent (10 mrad), avec une seule longueur d'onde d'émission précise, une largeur de raie très faible (10 kHz), et de forte puissance crête impulsionnelle (plusieurs kilowatts) dans le cas où il est déclenché.

Les matériaux et les longueurs d'onde

Avec des matériaux comme le YAG (grenat d'aluminium et d'yttrium), le YLF (fluorure d'yttrium et de lithium), le YVO₄ (vanadate d'yttrium) ou d'autres matériaux similaires, dopés au Nd (néodyme), l'émission est autour de 1 μm . Dans les mêmes types de matériaux, avec des ions actifs Tm (thulium), la longueur d'onde est autour de 2 μm . Les lasers puces à 1,5 μm sont réalisés avec du verre phosphate dopé avec des ions Er (erbium) et Yb (ytterbium).

Les diodes laser de pompe utilisées sont des diodes "standard" en GaAlAs pour le pompage des ions Nd autour de 800 nm, ou en GaInAs pour le pompage de Er et Yb autour de 980 nm. Elles sont disponibles sur le marché à des coûts raisonnables par quantité et ont une puissance typique de 1 W continu pour les multimodes ou quelques centaines de milliwatts pour les monomodes. Les seuils des microlasers sont aux alentours de quelques dizaines de milliwatts pour les continus à quelques centaines de milliwatts pour les impulsionnels. La puissance moyenne typique émise est de l'ordre de quelques dizaines à

quelques centaines de milliwatts, avec des rendements situés entre 10 et 50 % selon les modes de réalisation.

Grâce à une génération d'harmoniques d'ordre 2, 3, 4, ou 5 (doublage de fréquence, triplage de fréquence...) dans des cristaux non linéaires comme le KTP (phosphate de titanyle de potassium) ou le BBO (bêta borate de baryum), les lasers puces permettent de réaliser des lasers compacts dans le domaine visible et ultraviolet. La puissance typique dans le vert par doublage de fréquence dans du KTP est de quelques milliwatts.

Les utilisations industrielles à court terme

En 1995, le Leti a signé un accord de licence avec la société française SFIM-ODS pour la production industrielle des microlasers, suivi d'un premier transfert de technologie en 1996 pour la fabrication de microlasers continus et impulsionnels émettant dans le proche infrarouge à une longueur d'onde de 1 064 nm. Actuellement, trois applications sont en phase de commercialisation ou de développement industriel.

Le microlaser vert à 532 nm

Il est obtenu à partir d'un laser puce YAG dopé au Nd, déclenché passivement et émettant à 1 064 nm, par génération de

seconde harmonique dans un cristal de KTP, qui est placé sur le faisceau infrarouge sortant du laser puce. Il est destiné à remplacer les lasers rouges de type hélium-néon (laser à gaz) pour les applications de visualisation, de pointage et d'alignement, grâce à la meilleure visibilité du vert par rapport au rouge. Les marchés visés représentent quelques dizaines de milliers de lasers, avec des coûts objectifs inférieurs à 5 000 F.

Une PME grenobloise, Nanolase, réalise et commercialise des lasers "verts" impulsionnels émettant à 532 nm, en utilisant les lasers puces fabriqués par SFIM-ODS, pour des applications de pointage et d'alignement destinées à l'industrie du bois, au médical, aux travaux publics.

Le micromarquage laser

Avec un laser puce impulsif à 1 064 nm à déclenchement passif, les puissances crêtes sont suffisamment élevées pour marquer (ou graver) tous les matériaux qui absorbent cette longueur d'onde. Les seuils de marquage mesurés sont plus faibles (par un facteur 3) qu'avec les lasers "classiques", probablement grâce à la durée d'impulsion plus courte. Avec seulement 1 à 2 J/cm², la faisabilité du marquage a été démontrée sur des pièces métalliques en acier, en aluminium, en carbure de tungstène, sur des plastiques, des peintures, etc.

Le marché visé est celui des machines de

marquage compactes et peu coûteuses, comme les imprimantes à jet d'encre utilisées actuellement pour la traçabilité des produits industriels et dans les chaînes de fabrication des produits agroalimentaires (dates limites, numéros de lots...). Le marché représente plusieurs centaines de machines par an.

Le microtélémètre à laser puce

La télémétrie permet de mesurer sans contact la distance d'un obstacle grâce à la technique dite *de temps de vol*, qui consiste à mesurer la durée mise par un faisceau laser pour faire l'aller-retour entre la source et l'obstacle, et d'en déduire la distance qui les sépare. La source utilisée est un laser puce à 1 064 nm à déclenchement passif. L'électronique est très simplifiée car le laser ne nécessite aucune électronique d'impulsion. Le télémètre respecte la sécurité oculaire, en "classe 1" jusqu'à une puissance crête de 500 W. La puissance crête autorisée en limite de la classe 1 est 50 fois plus élevée qu'une diode laser pulsée (technologie concurrente), à cause des impulsions beaucoup plus courtes (laser puce 750 ps/diode laser 10 ns) et de longueur d'onde plus grande (laser puce 1 064 nm/diode laser 850 nm). Le faisceau est visualisé par un faisceau vert à l'aide d'un cristal de KTP. La mesure se fait dans l'infrarouge et permet de détecter tout type d'obstacle. La portée est supérieure à 250 m sur du papier blanc et sur du tissu



◆ ◆ ◆ ◆ ◆
Micromarquage sur une plaque dorée. Un trait de 100 µm d'épaisseur est réalisé avec un laser puce impulsif à 1 064 nm.

◆ ◆ ◆ ◆ ◆
Tête optique du télémètre à laser puce comprenant un laser puce à 1 064 nm hybridé directement avec une diode laser dans un même boîtier, une optique d'émission, une optique de réception et des photodiodes start et stop avec leurs cartes d'amplification, pour la mesure du "temps de vol". Ce type de télémètre, qui montre d'excellentes performances même dans un brouillard dense, est particulièrement adapté à l'industrie automobile.

clair. Elle est supérieure à 50 m sur un pneu de voiture. La puissance crête élevée et les impulsions très courtes (1 ns) permettent à la fois une précision des mesures inférieures à 10 cm sur un tir monocoup sans aucun traitement de signal et d'excellentes performances en cas de mauvaise visibilité. Dans un brouillard dense avec une visibilité de 18 m, un coffre de voiture à 20 m peut être détecté. Dans les mêmes conditions, un télémètre à diode laser ne fonctionne plus. Le brouillard donne un pic large de rétrodiffusion qui, d'une part, permet de détecter sa présence et peut, d'autre part, être aisément éliminé par un traitement optique ou électronique approprié.

Les applications concernent les domaines qui nécessitent des télémètres com-

pacts et à bas coût, comme les travaux publics et l'industrie automobile pour la détection d'obstacles. Les marchés visés représentent quelques centaines à quelques milliers d'unités dans le premier cas, avec des coûts de 15 000 F à 30 000 F, et quelques centaines de milliers dans le deuxième cas, avec des coûts inférieurs à 2 000 F.

Les perspectives

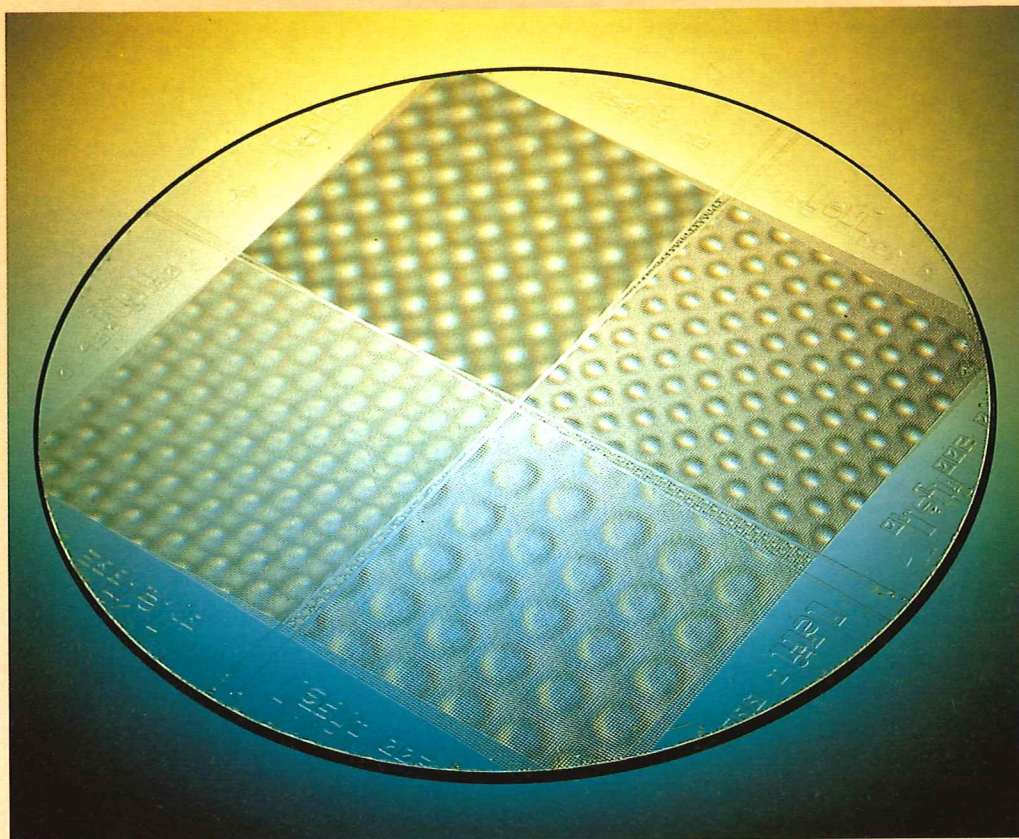
Le récent et croissant développement industriel des lasers puces et de leurs applications concerne autant les composants laser que les systèmes réalisés avec ces lasers.

Aujourd'hui, plusieurs objectifs de recherche sont distingués :

- **élargir la gamme des longueurs d'onde accessibles.** L'intérêt est de s'ouvrir à de nouvelles applications de surveillance de l'environnement, de sécurité ou d'analyse, comme la détection d'espèces chimiques ou de gaz à distance. Les microlasers visibles ou ultraviolets sont, par exemple, utilisés pour des analyses de fluorescence. Les études reposent sur l'utilisation de nouveaux matériaux et dopants, la réalisation d'oscillateurs paramétriques optiques miniaturisés, les nouvelles méthodes de déclenchement pouvant être généralisées à toute longueur d'onde... ;



Chandelle/JERRICAN



Micro-lentilles réalisées sur des plaques de silice de 75 mm de diamètre. Deux plaques superposées permettent de visualiser les micro-lentilles par un effet de moiré. En utilisant cette technologie, des lasers puces à "cavités stables" sont fabriqués en réalisant directement des micro-lentilles sur les faces des matériaux laser. Ces micro-lentilles servent de micromiroirs concaves.



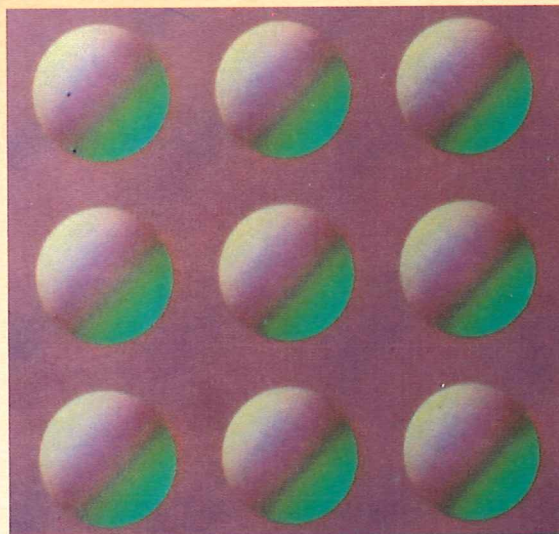
ARTECHNIQUE

- **étendre le champ d'applications de la télémétrie.** Les techniques de modulation de la longueur d'onde d'émission sont étudiées pour la détection "cohérente" avec des techniques dérivées du radar, pour la mesure de distances très précises et pour la vélocimétrie. L'évolution vers la longueur d'onde $1,5 \mu\text{m}$ permettrait d'augmenter la puissance crête admissible tout en respectant la sécurité oculaire ;

- **augmenter la puissance des lasers puces.** Il s'agit d'augmenter la puissance des diodes laser de pompe et de réaliser de nouveaux dispositifs miniatures avec amplificateur intégré ;

- **réaliser des oscillateurs pour le laser Mégajoule.** Le laser Mégajoule que prépare le CEA pour l'étude de la fusion thermonucléaire nécessite 240 oscillateurs identiques. L'objectif consiste à fabriquer des lasers puces impulsionnels à $1\,053 \text{ nm}$, monomodes, monofréquences, polarisés, avec des impulsions très larges (100 ns) et une puissance crête de plusieurs watts. Dans ce cas, le laser puce est hybridé avec une micro-lentille en silice de $75 \mu\text{m}$ de diamètre afin de focaliser son faisceau de sortie dans une fibre monomode et à maintien de polarisation, avec une efficacité de couplage dans la fibre qui peut atteindre 80 % ;

- **introduire des technologies de type "micro-optique" dans les lasers puces.** Ces technologies sont classiquement utilisées pour fabriquer, par exemple, des réseaux de "micro-lentilles" avec les techniques de



Micromiroirs concaves réalisés sur des plaques de YAG dopé au Nd de 25 mm de diamètre, par une technique de photolithographie et de gravure. Ces miroirs, qui ont un diamètre de $150 \mu\text{m}$ et un rayon de courbure de 2 mm, servent à fabriquer des lasers puces à "cavités stables" à très faibles seuils ($< 2 \text{ mW}$).



ARTECHNIQUE

lithographie et d'usinage ionique de la microélectronique. Intégrées aux lasers puces, elles permettent de réaliser de véritables micro-systèmes optiques (exemple de l'application Mégajoule) et d'améliorer leurs performances (baisse des seuils laser et contrôle des modes laser). ◆

Engin Molva

Département optronique
Laboratoire d'électronique,
de technologie et d'instrumentation
Direction des technologies avancées
CEA/Grenoble



.....
*L'épidémiologiste s'intéresse
à l'inscription des maladies
dans la population.*

Gunter Kohler/FOTOGRAF-STONE

L'ÉPIDÉMIOLOGIE, SCIENCE DE BASE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Epi, demos, logos : la science de ce qui s'abat sur le peuple. Si le médecin se préoccupe du malade, l'épidémiologiste s'intéresse à l'inscription des maladies dans la population. Jusqu'à vers 1950, l'épidémiologie s'appliquait exclusivement aux épidémies de maladies infectieuses. Le recul de celles-ci, l'apparition de nouvelles pathologies (cancers, maladies ischémiques cardiaques, maladies rhumatismales, accidents...), le développement des outils de calcul ont contribué à une redéfinition de l'objet de l'épidémiologie. Désormais, aucune pathologie ne lui échappe !

Ancienne préoccupation, démarche actuelle

De la naissance à la mort, la vie et la santé résultent des interactions entre l'homme et son milieu. Quatre types de facteurs influencent la santé : les caractéristiques biologiques, les comportements personnels, l'environnement au sens large, ce qui inclut une dimension sociale, et les performances du système de soins.

Déjà Hippocrate (460 - 377 av. J.-C.) dépeignait, par exemple, une épidémie d'oreillons dans l'île de Thasos et pour cela s'attachait à décrire les malades en termes de lieux, de temps et de personnes. Le rôle de l'environnement dans la survenue des maladies fut ainsi admis très tôt. Cependant, ce n'est que récemment, et grâce, notamment, à l'épidémiologie, qu'a été reconnue la multifactorialité des maladies. Un germe ne suffit pas à provoquer l'infection, le tabac n'est pas la seule cause du cancer bronchique, l'asthme est une maladie génétiquement déterminée

dont les crises sont déclenchées par des facteurs psychologiques ou environnementaux.

Quelles sont les caractéristiques de la démarche épidémiologique ? Quels sont ses principes, son intérêt, son utilisation et les problèmes qu'elle pose ?

James Lind, le scorbut et les agrumes

Quel meilleur exemple pour comprendre la puissance de la démarche épidémiologique que celui de James Lind ? Au XVIII^e siècle, un raisonnement rigoureux et remarquable lui permit d'aboutir à la conclusion que les agrumes guérissent et protègent du scorbut. La cause de la maladie ne sera identifiée qu'au XIX^e siècle, avec la découverte de la vitamine C dont le scorbut signe la carence. Le 20 mai 1747, James Lind administra six thérapeutiques différentes à 12 marins scorbutiques répartis par groupe de deux. Six jours après, seuls les marins qui avaient mangé des oranges et des ci-

trons étaient guéris. Avec cette expérimentation, James Lind gagna l'honneur d'être désigné comme un des principaux fondateurs de l'épidémiologie moderne et la Royal Navy prit un avantage considérable sur ses concurrentes.

Ainsi se dégage la principale caractéristique de la démarche épidémiologique : comprendre, non seulement pour expliquer, mais surtout pour agir et, à la limite, agir sans tout comprendre. À Minamata, au Japon, se produisit dans les années cinquante une épidémie d'une pathologie neurologique jusque-là inconnue. Une enquête épidémiologique permit d'identifier une origine alimentaire, le poisson, ce qui fut suffisant pour contrôler le problème avant même que le méthylmercure soit reconnu comme étant le polluant responsable. À Madrid, en 1981, une épidémie de syndrome respiratoire fut également étudiée de la sorte. L'origine en était une huile frelatée et toxique, et non un germe comme les médecins l'avaient cru initialement. Or, à ce jour, le contaminant toxique n'a



Un raisonnement rigoureux et exemplaire permit à James Lind d'aboutir à la conclusion que les oranges et les citrons guérissaient et protégeaient du scorbut.



John Banagan/THE IMAGE BANK

pas encore été identifié. En pratique, l'huile suspecte a été retirée de la vente et l'épidémie a alors cessé.

John Snow, le choléra et la pompe

En août 1854, Londres connut une grave épidémie de choléra. Un quartier était particulièrement touché : celui de *Broad street*. John Snow, le premier, mit en œuvre une démarche épidémiologique complète incluant le test d'une hypothèse. Il commença par décrire les cas en fonction de certaines caractéristiques dont la compagnie distribuant l'eau. Ce temps *descriptif* permit de soulever l'hypothèse que le choléra était transmis par l'eau alors qu'il était attribué aux "miasmes". Dans un quartier alimenté conjointement par deux compagnies, il réalisa une véritable enquête cas-témoins. Dans les maisons qui dépendaient de la compagnie qui prélevait l'eau de la Tamise à proximité d'un déversement d'égouts, il y avait dix fois plus de décès par choléra que dans celles desservies par l'autre compagnie, dont l'eau provenait d'un endroit moins pollué. Cette phase, *analytique* ou *étiologique*, démontra le rôle de l'eau dans la transmission de la maladie. Il ne restait plus alors qu'à passer à l'étape *évaluative*. Le 8 septembre,

John Snow mit hors d'usage la pompe suspecte et à la fin du mois, l'épidémie était terminée. Cette démarche résume, à elle seule, l'ensemble des différentes méthodes que l'épidémiologie met en œuvre pour étudier une maladie dans la population.

Le sida : seize ans déjà

S'il fallait choisir la date de naissance officielle de cette épidémie, celle du 28 avril 1981 devrait être retenue. Ce jour-là, une employée des *Centers for Disease Control* (CDC) des États-Unis pour la surveillance des maladies, chargée de l'enregistrement des demandes de pentamidine (un antibiotique d'utilisation rare), avertissait le responsable des maladies parasitaires des CDC que, depuis le début de l'année, elle avait eu 9 demandes de ce médicament de la part de médecins traitant des patients souffrant d'une pneumocystose. Le 5 juin 1981, le *Morbidity and Mortality Weekly Report*, bulletin hebdomadaire des CDC, publiait une note au sujet d'une épidémie de pneumocystose à Los Angeles. La caractéristique commune de tous ces patients était d'être des hommes, jeunes et homosexuels atteints d'un déficit immunitaire acquis, ce qui permit la définition du sida et

orienta rapidement la recherche de sa cause.

Surveiller et prévenir

La surveillance épidémiologique représente l'une des plus anciennes activités de santé publique. Le terme de surveillance fut introduit dans la langue anglaise au temps des guerres napoléoniennes. Il signifiait alors maintenir une garde étroite sur un individu ou un groupe d'individus afin de déceler toute tendance subversive. Historiquement, donc, la notion de surveillance épidémiologique est liée aux mesures de police sanitaire et notamment la quarantaine. Jusqu'aux années cinquante, la surveillance était destinée à détecter les premiers symptômes d'un certain nombre de maladies graves et infectieuses chez des individus, de façon à pouvoir les isoler. Cette connotation répressive est certainement l'un des grands obstacles auxquels s'est heurté le développement des activités de surveillance dans notre pays.

La maladie ne survient pas par hasard

Le fait que les maladies ne sont pas réparties aléatoirement au sein de la population est véritablement ce qui



Wildenberg/GAMMA

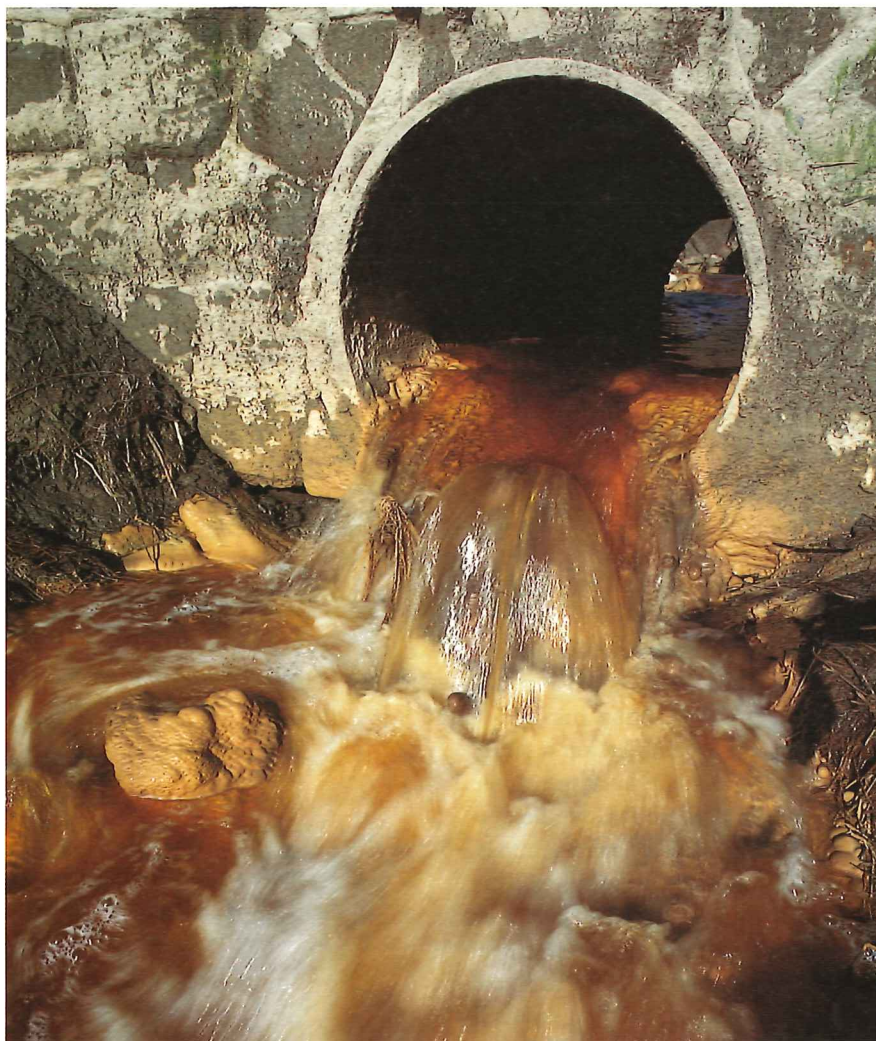
fonde la démarche épidémiologique, car il devient dès lors possible de décrire cette irrégularité, mais aussi de la prédire grâce à l'identification des facteurs associés, au plan statistique, à une concentration plus importante de certains problèmes dans certains groupes. Prévenir est alors envisageable à deux conditions : que ces facteurs jouent un rôle causal (la notion de causalité sera évoquée ultérieurement) et qu'ils soient modifiables. Décrire, prédire, prévenir sont les trois mots clefs de l'épidémiologie. Ils ont en commun de faire appel au concept de risque.

Des victimes de l'épidémie de syndrome respiratoire à Madrid en 1981. L'épidémiologie a permis d'identifier le facteur d'exposition, une huile alimentaire frelatée. Sans que la nature du contaminant soit élucidée, l'interdiction de la vente de cette huile a fait cesser l'épidémie.



Collection VIOLET

John Snow (1813 - 1858) fut le premier à mettre en œuvre une démarche épidémiologique complète qui permit de démontrer le rôle de l'eau dans la transmission du choléra. Ici, gravure montrant Londres et la Tamise vers 1840.



David Woodfall/FOTOGRAF-STONE

La pollution de l'eau est un facteur de risque environnemental fréquemment mis en cause.



Le risque, concept central de l'épidémiologie

Le risque est un terme couramment utilisé dans la vie quotidienne. S'y associent alors les notions de danger, de péril, de chance (ou de malchance) et nous sentons bien, intuitivement, la double polarité du terme : objective, liée à la fréquence du phénomène, et subjective, liée à la manière dont celui-ci est perçu et redouté. Pour les scientifiques, le concept de risque n'est pas univoque. L'épidémiologiste, l'économiste, le sociologue, le mathématicien en ont chacun une définition.

Pour un épidémiologiste, et en première approximation, le risque d'une maladie est sa fréquence dans la population. Plus rigoureusement, c'est une probabilité, celle de la survenue d'une maladie définie, dans une population donnée, pendant une période déterminée. En comparant cette probabilité parmi différents groupes, l'épidémio-

logie permet d'identifier des groupes à risque élevé. Schématiquement, s'il est admis que ces données sont fiables et non biaisées, il y a deux types de raisons pour expliquer une telle constatation. Il peut s'agir d'une vulnérabilité particulière et intrinsèque de certains individus ou bien d'une exposition plus élevée de ces individus à des facteurs jouant un rôle pathogène. Les facteurs qui, comme le sexe, l'âge, la profession, l'alimentation, les comportements, modifient le niveau de risque au sein de certains groupes d'individus sont appelés *facteurs de risque*.

Mesures et significations du risque

Pour identifier les facteurs de risque, l'épidémiologiste procède donc par comparaison des risques entre différents groupes, celui possédant le facteur étudié étant nommé *groupe exposé*. Pour cela, trois types d'indicateurs sont utilisés. Le *risque relatif* (RR) est le rapport entre les risques des deux groupes qui sont à comparer. Si deux groupes, l'un exposé à un facteur et l'autre non exposé, ont le même risque, le RR sera égal à 1. Un RR valant 5 signifie que le groupe exposé a un risque cinq fois plus grand que celui du non exposé. L'*excès de risque* est la différence entre le risque chez les exposés et celui chez les non exposés. Il représente la partie supplémentaire du risque qui est liée au fait d'appartenir à un groupe donné. Le *risque attribuable* (RA) est le pourcentage du risque observé dans un groupe, attribuable à une exposition particulière.

D'autres indicateurs du risque peuvent être développés à partir de ceux-ci, mais il est important de noter que le RR intéresse surtout le chercheur tandis que les indicateurs tels que l'excès de risque et le risque attribuable concernent avant tout les responsables des politiques de santé publique. En effet, un même RR peut se rapporter à des risques de base fort différents. Ainsi, si le risque chez les exposés est de 4 pour 100 000 et celui chez les non exposés est de 2 pour 100 000, le RR est égal à 2. Il vaudra 2, aussi, si ces risques

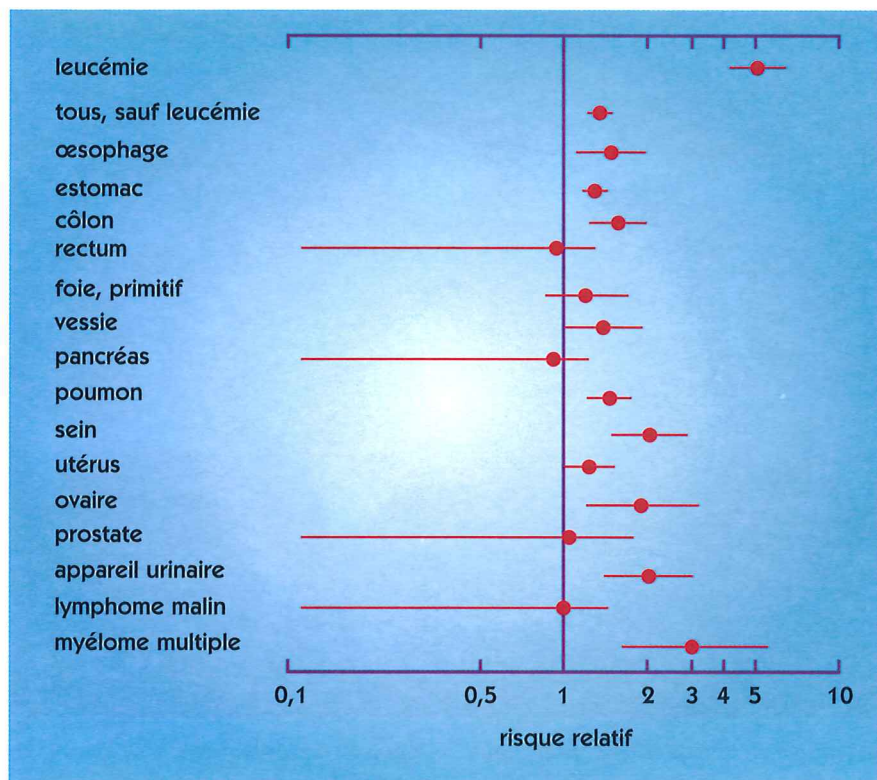


Figure 1. Risques relatifs observés chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et de Nagasaki, pour une exposition de 1 Gy et la période 1950-1985. Les points représentent la "meilleure estimation" et les traits horizontaux figurent l'intervalle de confiance à 90 %. La précision des estimations dépend essentiellement du nombre de cas étudiés. Pour le cancer primitif du foie, où l'intervalle de confiance comprend la valeur 1 et la "meilleure estimation" avoisine 1,2, il est impossible de décider s'il y a effectivement dans cette population un risque accru de cette maladie.

(d'après Shimizu et al., 1990)

sont respectivement de 6 pour 100 et 3 pour 100. Cependant, dans un cas l'excès de risque est de 2 pour 100 000, ce qui est peu, alors que dans l'autre, il est de 3 pour 100, ce qui est considérable. L'excès de risque mesure en fait, chez les exposés, le gain sanitaire qui correspond à la suppression totale de l'exposition nocive. Il fournit aux décideurs une indication sur les bénéfices à attendre d'une action de prévention. Le RR, lui, reflète la force de la relation entre un facteur et un risque. Il constitue, à ce titre, un critère majeur dans l'étude du caractère causal de cette relation (tableau).

Un autre paramètre à prendre en considération est l'importance de la population exposée. Le bénéfice sanitaire de la prévention peut être plus grand dans le cas d'un RR peu élevé (par exemple 2) mais concernant de nombreux individus que dans celui d'un RR fort (par exemple 15) se rapportant à quelques dizaines d'individus. Les études récentes sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique illustrent bien ce point.

Facteurs de risque

Un facteur de risque est un facteur associé statistiquement à la survenue

d'une maladie. Une relation est dite *significative* s'il est peu probable que son existence soit due au hasard. En pratique, la valeur de 5 % est conventionnellement retenue comme peu probable, ce qui signifie qu'il y a moins d'une chance sur vingt de conclure à tort à la réalité de l'association. L'intervalle de confiance, qui donne la précision de l'estimation, permet également de représenter la "significativité" d'une relation (figure 1). L'existence d'une association statistiquement significative



Les études épidémiologiques sur le mode de vie, et notamment l'alimentation, devraient permettre la mise en évidence de nombreux facteurs de risque.



Sophie Missir/EXPLORER

● ● ● ● ●
Le milieu de travail, où les expositions à des produits variés peuvent être importantes, est un champ d'études privilégié pour l'épidémiologie.



FOTOGRAM-STONE

ne préjuge en rien de son caractère causal. Ainsi, le fait d'être célibataire est associé, à âge égal, à une espérance de vie plus courte que celle des personnes mariées. L'explication n'est pas que le mariage protège la santé mais plutôt qu'une des raisons du célibat est un mauvais état de santé. De même, une population de travailleurs est habituellement en meilleure santé qu'une popu-

lation ne travaillant pas. Une des explications de ce paradoxe est que pour obtenir un emploi, il faut être en bonne santé.

Plusieurs types de facteurs de risque sont distingués. Il peut s'agir d'une condition biologique (sexe, âge), d'une pathologie, d'une habitude de vie (tabac, régime alimentaire), d'un environnement (pollutions, conditions de travail), d'une caractéristique socio-économique (profession, statut matrimonial, revenu). Il est aussi usuel de différencier les facteurs susceptibles d'être modifiés par une intervention (facteurs d'environnement, comportements...) de ceux qu'il est impossible (sauf exception !) de modifier (âge, sexe, gènes chromosomiques...).

Un état d'esprit, une méthode, un raisonnement

Les épidémiologistes distinguent habituellement l'épidémiologie descriptive de l'analytique et de l'évaluative, ce qui correspond à la démarche épidémiologique complète telle que celle qui fut utilisée par John Snow. L'épidémiologie descriptive s'attache à répondre à des questions simples : qui est malade ? Où sont les malades ? Quelle est l'évolution de la maladie dans le temps ? Les enquêtes d'épidémiologie descriptive permettent d'identifier des

● ● ● ● ●
Dans une étude cas-témoins, pour savoir si la prise de la pilule contraceptive est un facteur de risque de cancer du sein, des femmes porteuses de ce cancer seront comparées à des femmes qui en sont indemnes et les épidémiologistes tenteront de reconstituer l'histoire de leur contraception.



Rouchon/EXPLORER

facteurs de risque. Toutefois, elles n'autorisent pas à porter des jugements sur le rôle causal ou non de ces facteurs. Pour cela, des protocoles d'études plus sophistiqués, qui relèvent de l'épidémiologie analytique ou à visée étiologique, sont nécessaires. Il ne s'agit plus alors de décrire mais de comparer. Schématiquement, deux types de protocoles sont appliqués. Dans le premier, un groupe de malades est comparé avec un groupe témoin non malade, en cherchant à savoir si avant la survenue de la maladie les deux groupes étaient exposés de façon comparable ou non : c'est l'étude cas-témoins. Dans le second, sont comparés deux groupes non malades, au départ, l'un étant exposé et l'autre non. Ces groupes sont suivis dans le temps pour savoir si l'incidence de la maladie est la même ou non : c'est l'étude exposé-non exposé. Enfin, lorsqu'un facteur de risque a été identifié par des études descriptives et que son rôle causal a été démontré par des études analytiques, il est possible d'envisager une action préventive si ce facteur est modifiable. Il faudra ensuite vérifier que la suppression ou la diminution de l'exposition a eu des conséquences favorables. C'est ce à quoi s'attache l'épidémiologie évaluative.

L'épidémiologie est un outil pour la recherche et pour l'action, avec trois exigences. La première, comprendre que pour prendre en charge les mala-

dies ou les prévenir, la seule approche au cas par cas n'est pas suffisante. Il faut aussi analyser les problèmes au niveau de la population. La deuxième, disposer d'une méthode. L'épidémiologie s'appuie sur le raisonnement statistique et probabiliste : c'est donc un outil de mesure, de comparaison, qui repose essentiellement sur le concept de risque. La dernière exigence, suivre un raisonnement qui permet d'interpréter des résultats statistiques grâce à des règles pour juger de la causalité des corrélations statistiques observées. Mesurer et comparer, décrire et expliquer sont les tâches de l'épidémiologiste.

La causalité en épidémiologie

Le projet épidémiologique est la mesure du risque et de ses facteurs de façon à permettre la réduction du premier grâce à une modification des seconds.



David de Lossy/THE IMAGE BANK



Laurence Monneret/FOTOGRAF-STONE

Dans une étude exposé-non exposé, pour déterminer les conséquences de la pénibilité du travail sur l'issue de la grossesse (prématurité, poids du bébé...), deux groupes de femmes enceintes, aussi semblables que possible, sauf pour leurs conditions de travail, seront comparés.



.....

Fumer est une cause de cancer du poumon. Cela ne signifie pas que toutes les personnes atteintes sont des fumeurs, ni que tous les fumeurs auront le cancer, ni que les non-fumeurs seront indemnes. Cependant, le fait de fumer provoque un accroissement du risque de cette maladie. L'inverse est vrai également : cesser de fumer provoque une diminution du risque de cancer.



Siqui Sanchez/THE IMAGE BANK

En épidémiologie, un facteur causal est celui qui joue un rôle essentiel dans la survenue des maladies. Par opposition à une conception déterministe de la causalité pour laquelle une cause implique un effet (notion de cause nécessaire et suffisante), l'épidémiologie en propose une vision probabiliste. Un facteur est cause d'une maladie si une modification de sa fréquence ou de son niveau moyen entraîne une modification du risque de la maladie.

La seule constatation d'une liaison statistique entre un facteur et une maladie n'est pas suffisante pour affirmer la causalité. Quatre autres explications sont possibles. Premièrement, ce résultat est le produit d'une erreur aléatoire d'échantillonnage, alors qu'en réalité, la relation entre le facteur et la maladie n'existe pas. Deuxièmement, ce résultat est fallacieux, car il est dû à un ou plusieurs biais, c'est-à-dire une erreur systématique qui vient fausser l'ensemble. Troisièmement, il s'agit d'une association indirecte, l'action du facteur étudié s'effectuant par l'intermédiaire d'un autre. Par exemple, la relation entre le fait de regarder la télévision et le risque d'infarctus du myocarde n'est pas directe. Toutefois, regarder la télévision est associé à certaines caractéristiques (tabac, alimentation, sédentarité) qui elles-mêmes sont des causes d'infarctus. Quatrièmement, l'association découle d'un facteur de confusion lié à la

fois à la maladie considérée et au facteur étudié. Ainsi, il a longtemps été cru que la basse altitude était la cause du choléra mais John Snow a démontré que la cause réelle était la qualité de l'eau, elle-même liée à l'altitude qui ne joue, en fait, aucun rôle propre.

La seule méthode qui permet d'éliminer ces possibilités et de conclure à la causalité est la méthode expérimentale dans laquelle le fait d'être exposé ou non résulte d'un tirage au sort, les deux groupes ainsi formés étant d'autre part parfaitement comparables. Ceci est habituellement irréalisable chez l'homme : il n'est pas envisageable de tirer au sort qui va fumer et qui ne le fera pas ! Le plus souvent, l'épidémiologie est une science d'observation. L'investigateur constate l'exposition mais ne peut pas l'influencer. De telles conditions, même lorsque sont utilisés les protocoles évoqués plus haut où l'épidémiologiste tente de constituer des groupes aussi semblables que possible sauf pour le facteur étudié, place l'épidémiologie en situation de faiblesse quand il s'agit de discuter la causalité.

L'épidémiologiste anglais A. Bradford Hill a suggéré neuf critères permettant de discuter la causalité d'une relation statistique (tableau) : la force de la relation, telle qu'elle se mesure par le risque relatif ; la constance de la relation à travers différentes enquêtes ; la spécificité de l'effet ; la temporalité de

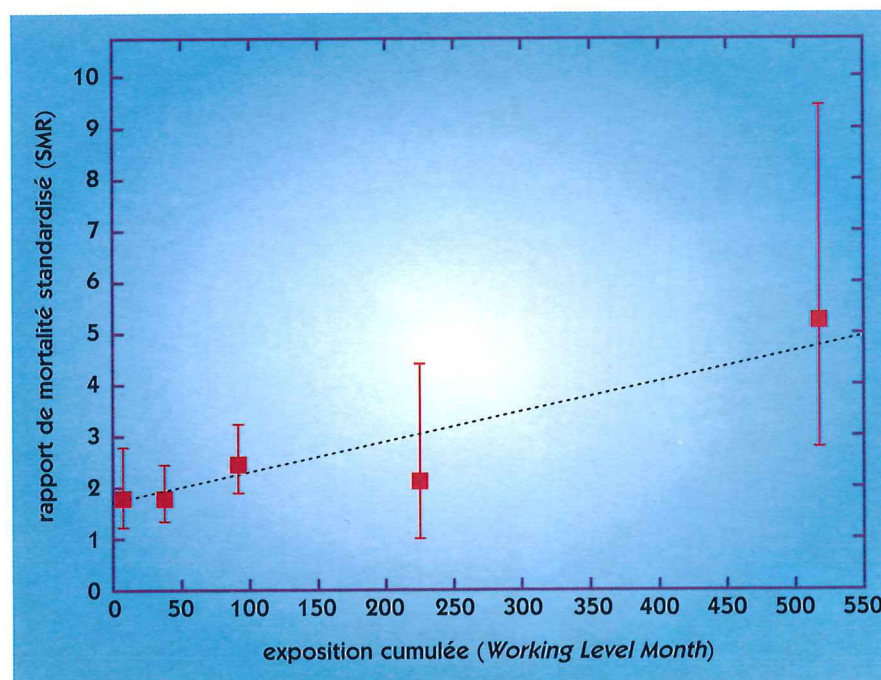
critère	leucémies et rayonnements ionisants	cancer du larynx chez les mineurs d'uranium
force de la relation	+	+
constance de la relation à travers différentes enquêtes	+	-
spécificité de l'effet	-	-
la cause précède l'effet	+	+
présence d'une relation dose-effet	+	-
plausibilité biologique	+	-
cohérence de l'ensemble des connaissances	+	-
cohérence avec les données expérimentales	+	-
analogie	+	-

Tableau. Il ne fait aucun doute que les rayonnements ionisants sont un facteur de risque de leucémie, bien que l'un des neuf critères de causalité proposés par A. Bradford Hill, la spécificité de l'effet, ne soit pas rempli. En revanche, l'observation par Tirmarche et al. (1993) d'un excès de cancer du larynx chez les mineurs d'uranium français, en dépit d'un risque relatif plus élevé (statistiquement significatif) dans cette population, ne saurait être tenue pour causale : deux critères seulement sont remplis. Les résultats des études épidémiologiques doivent être interprétés.

la relation, la cause présumée devant précéder ; la relation dose-effet, le risque devant croître avec le niveau de l'exposition (figure 2) ; la plausibilité avec le savoir biologique existant ; la cohérence de l'ensemble des connaissances ; la cohérence avec les données expérimentales ; l'existence d'une analogie, c'est-à-dire la connaissance d'un effet analogue produit par une cause du même type que celle étudiée. Toute-

fois, ces critères restent imparfaits. Rien ne peut vraiment remplacer totalement l'expérimentation. Cependant, ils constituent un cadre raisonné et raisonnable pour discuter le passage de la corrélation statistique à la causalité.

De la même façon, l'absence de relation statistique entre un facteur et une maladie peut recevoir plusieurs explications. Premièrement, la relation n'existe pas. Deuxièmement, la rela-



(d'après Tirmarche et al., 1993)

Figure 2. Estimation du risque de mortalité par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium français selon leur exposition cumulée. Il croît de façon linéaire avec l'exposition, qu'il s'agisse d'une cohorte de mineurs français ou étrangers. Les carrés indiquent le rapport de mortalité standardisé (SMR), c'est-à-dire le nombre de décès observés sur le nombre de décès attendus, les barres verticales l'intervalle de confiance à 67 % de ce rapport pour chaque groupe d'exposition et la ligne pointillée montre la droite de régression linéaire (régression de Poisson).

tion existe mais elle est masquée par un biais. Par exemple, une erreur dans la classification de l'exposition des sujets étudiés conduit en général à une sous-estimation du risque relatif. Troisièmement, la relation existe mais elle n'est pas détectée du fait d'un manque de puissance statistique. Lorsque la taille de l'échantillon est petite, l'investigation risque de ne pas avoir un pouvoir de résolution suffisant.

À quoi sert l'épidémiologie ?

L'épidémiologie est une discipline qui oscille entre deux pôles. L'un est la compréhension des maladies et de leurs mécanismes et la préoccupation est proche de la recherche fondamentale. En ce sens, l'épidémiologie se rapproche de la biologie et de la génétique. L'autre pôle est celui de la santé publique, c'est-à-dire le champ de l'action collective sur la santé, qu'il s'agisse de prévenir ou de prendre en charge les maladies. Fondamentalement, l'épidémiologie permet de répondre à cinq questions. Quels sont les problèmes de santé qui existent au sein d'une population ? Quelle est l'importance des problèmes de santé ? Quels sont les facteurs de risque et les groupes à risque élevé ? Quelles sont les causes des maladies ? Les objectifs d'une action préventive ou curative sont-ils atteints ?

Épidémiologie et santé publique : le fossé ?

L'épidémiologie est la science de base de la santé publique. C'est ce qu'enseignent tous les livres d'épidémiologie et c'est ce qui ressort des principes qui viennent d'être brossés à grands traits. Toutefois, dans les faits, ce lien existe-t-il vraiment ? Les décisions de santé publique s'appuient-elles sur des connaissances épidémiologiques ? Les connaissances épidémiologiques disponibles sont-elles utilisées pour garantir le meilleur état de santé possible à la population ? Rien n'est moins sûr et les exemples abondent qui mettent en évidence qu'entre les connaissances et les actions, le fossé est grand.

Le problème du passage de la connaissance à l'action est complexe. Cependant, il serait naïf de penser que la relation entre la connaissance épidémiologique et l'action de santé publique soit directe. Il convient d'abord d'insister sur le fait que la santé d'une population ne peut pas être l'affaire des seuls experts, médecins ou scientifiques. Toute décision de santé publique comporte nécessairement des aspects scientifiques et techniques, mais aussi économiques, sociaux, culturels, politiques... Si l'insuffisante rationalité épidémiologique des décisions de santé publique peut être déplorée, croire à l'inverse que le

Les études portant sur les mineurs d'uranium ont permis de démontrer que le radon est une cause de cancer du poumon.



Philippe Lesage/COGEMA

champ de l'épidémiologie épuise l'ensemble des paramètres intervenant dans les décisions de santé publique serait une erreur.

Il faut aussi remarquer que tout un état d'esprit vis-à-vis de l'incertitude oppose le champ de la science et celui de la décision. La démarche scientifique a pour finalité de réduire l'incertitude relative aux causes et aux mécanismes des maladies. Pour elle, la question centrale est celle du rôle propre d'un paramètre, "tous les autres étant maintenus constants". Le décideur est nécessairement confronté à une multitude de facteurs. La science découpe les problèmes en autant de questions de recherche. Le décideur doit prendre en compte globalement toutes les données du problème. Le propre de la décision est de choisir alors que, précisément, l'issue du choix est incertaine. Le chercheur est avant tout intéressé par la question de la vérité tandis que le décideur, le plus souvent dans le doute quant aux conséquences de ses décisions, recherche les arguments justifiant son action.

À cela s'ajoute le fait que les connaissances apportées par une démarche scientifique ne sont pas toujours cohérentes au sein même des différentes disciplines ni, *a fortiori*, d'une discipline à une autre. Il est donc nécessaire de mettre en place des mécanismes permettant de formaliser le dialogue, d'une part entre les scientifiques et, d'autre part, entre les scientifiques et les décideurs.

L'analyse des rapports entre la connaissance et l'action en santé publique révèle une double insuffisance. Celle de l'épidémiologie qui pose, pour l'essentiel, des questions de façon à pouvoir juger de la causalité entre un facteur et une maladie, ce qui ne correspond pas nécessairement à celles formulées par les décideurs, et l'insuffisance du système de décision, qui manque de capacités de traduction des connaissances en termes décisionnels. Le facteur clef est le fait que le risque et les autres indicateurs d'état de santé ne constituent pas les seuls critères intéressant les décideurs. Pour réintroduire la santé comme paramètre opérationnel des décisions publiques, il faut



G. Loucel/FOTOGRAF-STONE

substituer une logique d'objectifs à une logique de moyens. Trop souvent, des solutions sont adoptées sans que les problèmes aient été clairement définis et mesurés.

Aujourd'hui, les décideurs vont devoir justifier publiquement leurs choix en raison de plusieurs facteurs comme les difficultés du financement de la protection sociale, l'émergence de nouveaux risques (vieillesse, sida, toxicomanies, marginalité, pollutions, risques technologiques...), d'autant moins bien admis que l'espérance de vie est élevée et que l'intolérance à l'incertain s'accroît avec une exigence renforcée de l'opinion vis-à-vis des questions de santé. Il est donc désormais nécessaire que les responsables de la santé publique mettent en place les processus qui garantiront aux citoyens non seulement le meilleur état de santé possible, au meilleur coût, mais aussi au meilleur des connaissances scientifiques disponibles.

William Dab

Service des études médicales
EdF-GdF, 30 avenue de Wagram
75008 Paris

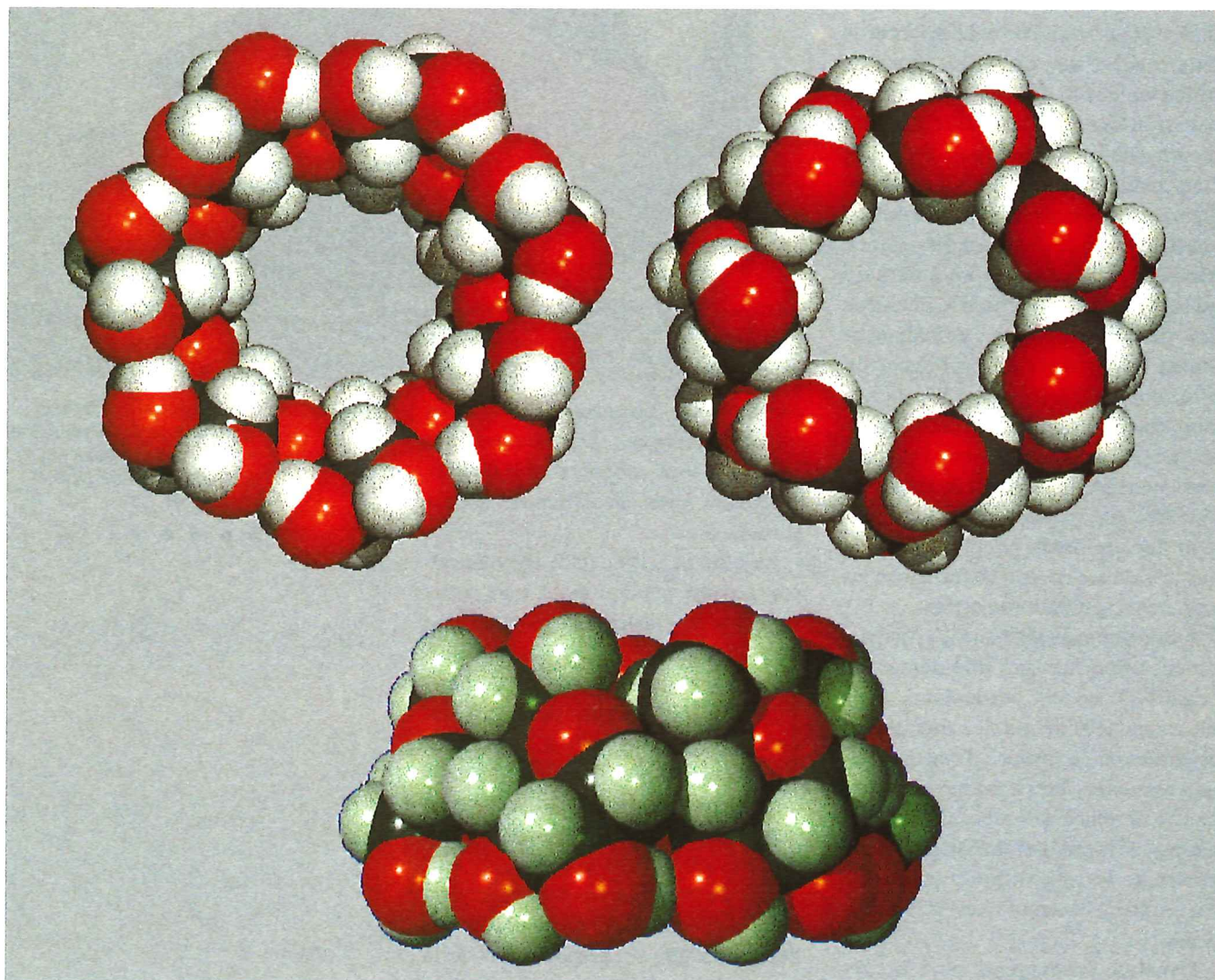
et **Denis Bard**

Département de protection de la santé
de l'homme et de dosimétrie
Institut de protection et
de sûreté nucléaire
Fontenay-aux-Roses

Afin de pouvoir effectuer des choix de santé publique, les nouveaux risques émergents doivent être définis et mesurés.



LES CYCLODEXTRINES ET LEURS APPLICATIONS



Bêta-cyclodextrine, la plus abondante et la moins coûteuse de toute cette famille de molécules, vue par sa face secondaire, la plus large (en haut à gauche), sa face primaire (en haut à droite) et de profil (en bas).



Dans le monde de la chimie supramoléculaire et des "super-molécules intelligentes" qu'elle permet d'élaborer, les cyclodextrines occupent une place à part. Ces "molécules-cages" constituées de motifs glucose peuvent, entre autres applications, "complexer" diverses molécules hydrophobes. Elles sont, par exemple, capables de solubiliser et de transporter un principe actif pharmaceutique pour faciliter son accès au récepteur naturel. Le Commissariat à l'énergie atomique (CEA), qui maîtrise notamment les techniques les plus performantes d'analyse structurale, contribue de façon importante au développement de telles molécules, en étroite collaboration avec ses filiales et des partenaires industriels.

CEA

La détermination des relations entre la structure moléculaire et la réactivité est au cœur des développements de la chimie moderne. Toute expression d'une fonction biologique ou d'une réaction chimique implique que deux "partenaires" se trouvent dans des situations optimales. Ce concept est à la base de la chimie supramoléculaire pour laquelle la compréhension des processus élémentaires fait intervenir ces partenaires non plus isolément mais par les interactions qu'ils sont susceptibles de présenter. Cette nouvelle approche de la chimie a été en particulier développée par Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987, dans le domaine des cryptates.

La mise en évidence des interactions entre les "partenaires" impliqués demande de mettre en œuvre des techniques d'analyse performantes, en particulier si ces interactions doivent être mises en évidence en solution. La résonance magnétique nucléaire (RMN) fait partie de l'arsenal dont disposent le physico-chimiste et le biologiste. Cette méthode est particulièrement développée au CEA et intéresse tous les domaines de la chimie et de la biologie. Elle a longtemps été utilisée comme une méthode d'analyse structurale de molécules organiques ou biologiques complexes. L'augmentation croissante de ses performances et de son pouvoir de résolution permet d'aborder les interactions moléculaires, en particulier pour tous les programmes du CEA faisant intervenir des composés biologiques. Dans ce contexte, l'activité de l'une des équipes du laboratoire de RMN commun aux directions des Sciences de la matière et des Sciences du vivant est centrée sur l'étude des propriétés des glucides (ou sucres) aussi bien en ce qui concerne leur nature que les relations existant entre leur structure et leur activité biologique. Dans la grande famille des glucides, les cyclodextrines se présentent comme une classe à part en raison de leur aptitude à "complexer" des molécules diverses. Les structures supramoléculaires ainsi formées peuvent avoir de multiples applications.

Les cyclodextrines sont des oligomères (molécules composées de plu-

sieurs éléments de base, différents ou identiques, associés en enchaînement) cycliques. Le motif de répétition est un sucre, le D-glucose (ou dextrose). Les plus courantes comportent entre six et huit motifs. Leur nature cyclique les fait ressembler à un collier dont chaque perle serait une molécule de glucose.

Les cyclodextrines ne sont pas présentes dans les organismes supérieurs mais sont obtenues par dégradation de l'amidon, polymère naturel du glucose présent en très grande quantité dans la biomasse végétale et servant de réserve nutritive pour la plante. Les sources d'amidon sont essentiellement les céréales (blé, maïs...) et les plantes à tubercules comme la pomme de terre. Cette dégradation du polymère linéaire de très grande longueur en fragments plus petits et cycliques est réalisée par une enzyme, la cyclo-glycosyle transférase (CGTase) présente dans des micro-organismes et en particulier dans *Bacillus macerans*. Les composés obtenus sont appelés cyclodextrines naturelles car elles ne comportent que des unités D-glucose non modifiées. Les trois cyclodextrines α , β et γ , les plus courantes, ont des structures de base



Le professeur Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987, un des pères de la chimie supramoléculaire et plus particulièrement de la chimie des cryptates, dont il présente ici un modèle.



caractéristiques comportant respectivement six, sept ou huit unités α -D-glucopyranose.

Les propriétés particulières des cyclodextrines sont liées non pas à leur nature chimique mais plutôt à leur structure spatiale. Leur caractère cyclique délimite une cavité de dimensions bien déterminées et leur confère une forme générale torique, ou plutôt d'abat-jour. Les deux faces ont en effet des diamètres différents, la plus étroite étant nommée face primaire, la plus large face secondaire. Cette structure délimitant une cavité est à l'origine des applications potentielles des cyclodextrines qui vont être susceptibles d'héberger une molécule, dite invitée, avec laquelle elles constituent alors un couple hôte-invité.

La capacité à accueillir une autre molécule est amplifiée par le caractère amphiphile des cyclodextrines. Ce terme définit le fait qu'elles présentent des différences importantes de comportement vis-à-vis de l'eau, par exemple, selon que c'est la partie extérieure ou la cavité interne qui est considérée. Cette dernière est en effet beaucoup plus hydrophobe (elle refuse les composés polaires) que la surface externe qui est au contraire hydrophile et permet aux cy-

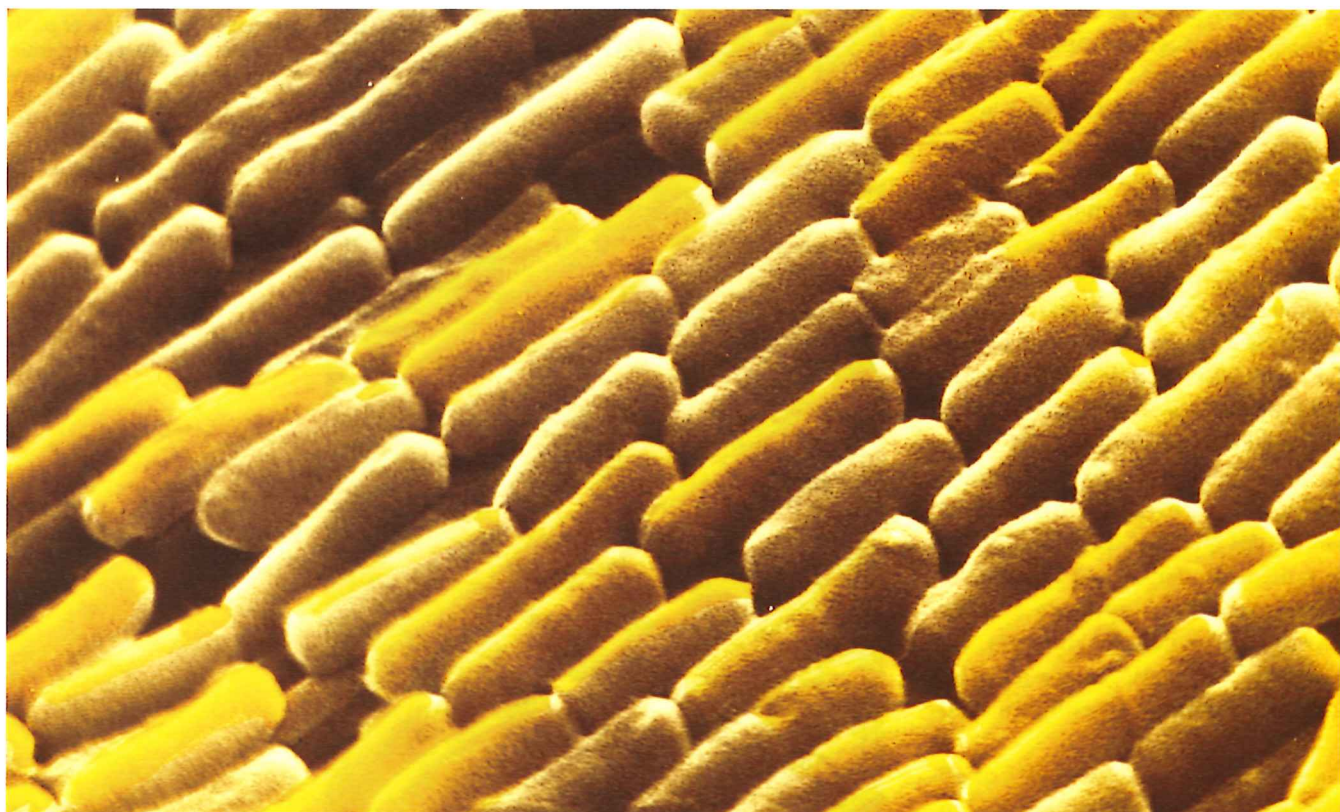
clodextrines d'être solubles dans l'eau et les milieux aqueux en général.

La nature relativement hydrophobe de la cavité est à l'origine des principales applications envisagées pour ces composés. Il devient possible d'y piéger une molécule invitée hydrophobe et d'obtenir un "complexe d'inclusion" soluble dans l'eau alors que la molécule invitée seule ne l'est pas. Cet objectif est en particulier d'importance majeure pour les applications pharmaceutiques afin de solubiliser des principes actifs efficaces mais peu ou pas solubles dans l'eau et les fluides physiologiques en général.

Quelques exemples des très nombreuses autres applications du concept de chimie supramoléculaire envisagées ou en cours de réalisation peuvent être donnés. Le piégeage moléculaire de composés indésirables tels que des polluants en est un, de même que la libération lente et contrôlée de molécules instables ou volatiles pour des applications agro-alimentaires comme la conservation d'aliments ou la libération de phéromones sexuelles utilisées comme leurres destinés à piéger certains insectes nuisibles.

La synthèse chimique de nouveaux composés réalisée sur la molécule in-

● ● ● ● ●
Bacillus observé au microscope électronique à balayage. Des micro-organismes comme Bacillus macerans possèdent une enzyme qui dégrade l'amidon en cyclodextrines naturelles.



CNRI

cluse en milieu aqueux afin de guider la chimie vers des composés impossibles à obtenir en milieu homogène est également envisageable. Il est ainsi possible d'orienter par inclusion moléculaire la préparation de composés optiquement actifs alors que la chimie classique conduit à des dérivés contenant les deux isomères optiques dans des proportions strictement identiques. De même les cyclodextrines sont capables de reconnaître deux isomères optiquement différents, ouvrant ainsi la possibilité de les séparer. Les isomères optiques sont deux molécules identiques au niveau structural et constitutionnel mais qui sont l'image l'un de l'autre dans un miroir comme la main droite et la main gauche. Cette application potentielle des cyclodextrines en tant qu'agents de résolution chirale⁽¹⁾ est de la plus haute importance dans le domaine pharmaceutique où les composés actifs doivent impérativement être optiquement purs. C'est l'une des leçons du cas douloureux de la thalidomide. Ce médicament optiquement actif utilisé en tant que sédatif était proposé dans une formulation contenant une faible proportion de l'autre isomère optique. Les propriétés tératogènes de ce dernier conduisirent chez les femmes enceintes à des anomalies fœtales irréversibles.

Dans le cadre du programme cyclodextrines du CEA, de nouveaux dérivés des cyclodextrines naturelles destinés à optimiser leurs propriétés ont été synthétisés, évalués et brevetés. Ce programme intègre la synthèse, l'analyse RMN et l'utilisation de complexes entre des cyclodextrines "sur mesure" et des principes actifs afin d'optimiser les diverses étapes nécessaires à la mise en œuvre d'une formulation spécifique à un "médicament" donné.

Les complexes d'inclusion

Différents complexes d'inclusion ont été caractérisés par RMN et des méthodes développées afin de les mettre en évidence et de proposer une structure tridimensionnelle en solution. Un composé biologiquement actif mais très peu soluble dans l'eau peut ainsi être solubilisé par inclusion dans une



Vaïsse/HOA-Quil

cyclodextrine naturelle comme la β -cyclodextrine.

Cette "super-molécule" n'est stabilisée que par des interactions faibles : aucune liaison covalente n'est créée. Cette caractéristique implique que les deux partenaires peuvent se dissocier si les conditions le permettent. La stabilité de l'édifice est caractérisée par un paramètre unique, la constante d'association, qui permet de déterminer la proportion des espèces libres et associées pour une concentration définie de ces deux partenaires. De nombreuses méthodes physico-chimiques sont utilisables pour déterminer ce paramètre, la RMN étant l'une des plus fiables.

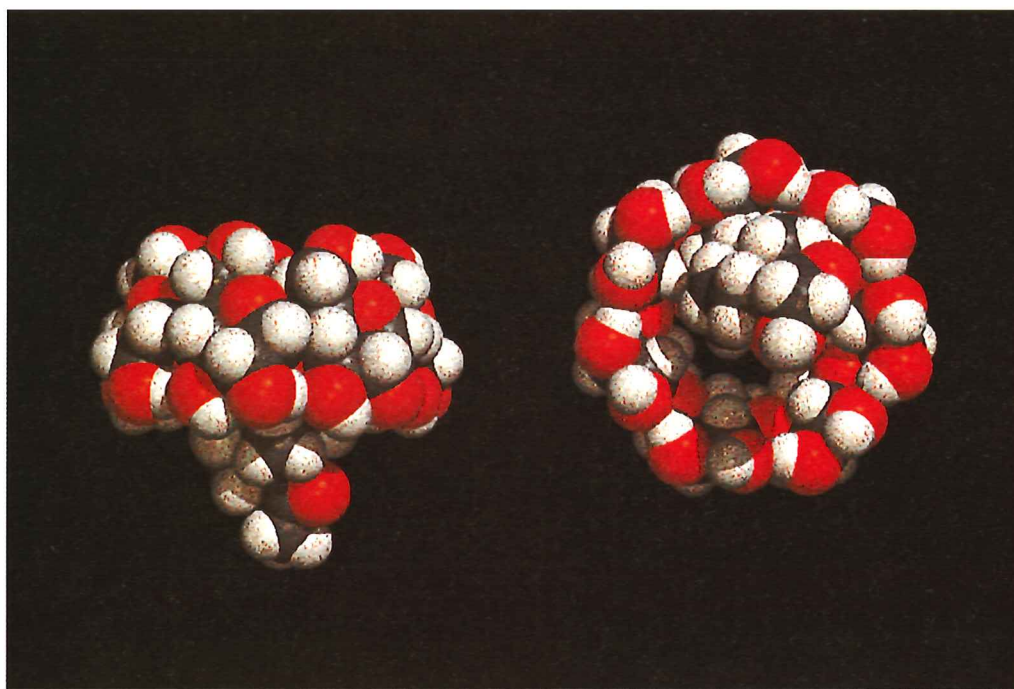
La structure tridimensionnelle du complexe formé est également mise en évidence par cette méthode en utilisant des techniques mono-, bi-, voire tri-dimensionnelles. Dans l'exemple du complexe β -cyclodextrine/prednisolone, la molécule invitée est en grande partie incluse dans la cavité hydrophobe. Les groupements maintenus à l'extérieur sont plus hydrophiles que les sites masqués et l'ensemble de l'édifice est soluble dans l'eau. Dans certains cas, la taille de la molécule invitée et son caractère très fortement hydrophobe peuvent conduire à associer deux cyclodextrines pour réaliser un habilla-

Des phéromones sexuelles abritées par des cyclodextrines peuvent constituer des leurres capables de piéger les insectes ravageurs de certaines cultures, comme des oliveraies (ici dans de la région de Sparte, en Grèce).



(1) Séparation des composés correspondant aux deux isomères image l'un de l'autre.

Un composé biologiquement actif comme la prednisolone, très peu soluble dans l'eau, peut être solubilisé par inclusion dans une cyclodextrine naturelle, ici la β -cyclodextrine. L'inclusion a lieu par la face secondaire de celle-ci, donnant le complexe 1:1 β -cyclodextrine/prednisolone.



ge efficace. Il s'agit alors de complexes 2:1, deux molécules hôtes prenant en charge une seule molécule invitée. Une molécule très hydrophobe (un stéroïde dans cet exemple) peut ainsi être "emballée" par deux molécules de β -cyclodextrine (figure 1). La solubilité de ce stéroïde dans l'eau est alors augmentée d'un facteur 1 000. La complexation par une ou deux cyclodextrines est dirigée par la structure de la molécule invitée et peut être prévue par des méthodes de modélisation moléculaire faisant intervenir les aspects stériques et les polarités locales des partenaires en présence. Toutefois, ces méthodes ne sont efficaces que si le solvant, ici l'eau, est pris en compte. Des mesures

directes, en particulier par RMN, restent nécessaires pour une détermination claire et précise des structures et caractéristiques des complexes d'inclusion présents en solution.

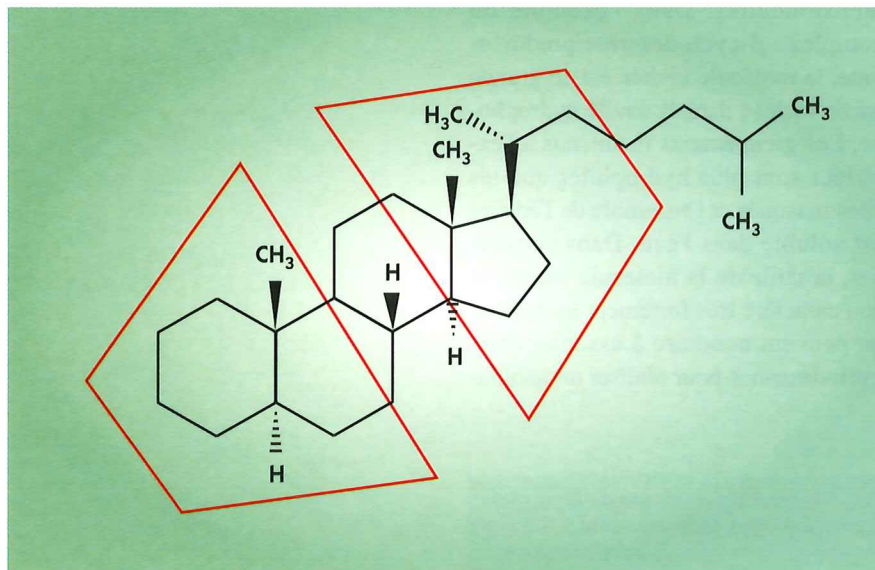
Des performances améliorées par modification chimique

Les cyclodextrines sont solubles dans l'eau, comme la plupart des "sucres". Il faut toutefois nuancer cette affirmation par une observation, encore mal comprise : la β -cyclodextrine (comportant sept unités glucose) est beaucoup moins soluble dans l'eau (environ 17 g/L) que les homologues inférieurs et supérieurs (α - et γ -cyclodextrines comportant respectivement six et huit unités glucose). La solubilité dans l'eau de ces dernières est de l'ordre de 200 g/L, soit au moins dix fois plus importante.

Augmentation de la solubilité et du pouvoir solubilisant

Si l'une des utilisations majeures des cyclodextrines est de solubiliser des composés hydrophobes dans l'eau, il est concevable que le pouvoir solubilisant soit en partie lié à la solubilité intrinsèque de la cyclodextrine utilisée

Figure 1. Représentation schématique d'un complexe β -cyclodextrine/cholestane de stoechiométrie 2:1 dans lequel la molécule active est "emballée" par deux molécules de cyclodextrines.



comme emballage moléculaire. La β -cyclodextrine semble donc le plus mauvais candidat pour réaliser ces objectifs. Elle est toutefois, de loin, la plus abondante et la moins coûteuse. De plus, les dimensions de sa cavité sont le plus souvent les mieux adaptées à l'inclusion de molécules intéressantes. Il n'est en effet pas toujours possible de substituer une cyclodextrine à une autre pour un invité donné. L' α -cyclodextrine présente une cavité de faible diamètre qui ne permet d'inclure que des molécules ou des sites de petite taille. La γ -cyclodextrine offre une cavité plus grande, mais si la molécule invitée ne remplit pas les critères d'ajustement, le complexe sera extrêmement faible et les performances amoindries. Ces constatations expliquent les efforts réalisés pour augmenter la solubilité de la β -cyclodextrine tout en conservant les dimensions de sa cavité.

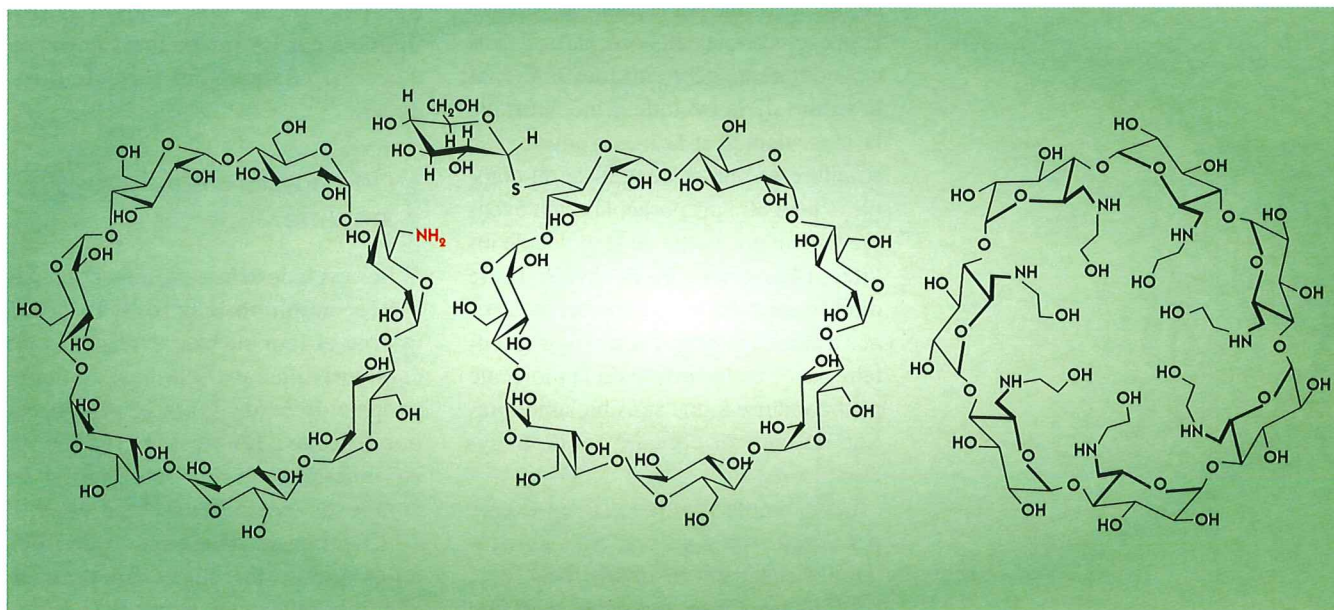
Un nombre considérable de modifications chimiques de la structure de base ont été envisagées. Ces modifications sont soit profondes, soit très ponctuelles. Il est toutefois important de percevoir que ces modifications doivent être parfaitement identifiées et conduire à un dérivé chimiquement homogène. Une fois de plus, la RMN permet de vérifier l'intégrité chimique du produit fini et l'absence de dérivés ou de contaminants. Cet aspect est bien entendu de première importance pour les applications pharmacologiques.

La comparaison de la structure moléculaire de trois dérivés de la β -cyclodextrine explique la différence de leur solubilité dans l'eau (figure 2). Dans un premier composé (mono-6-amino- β -cyclodextrine), un seul groupe hydroxyle (OH) est remplacé par synthèse chimique par une fonction amino (NH_2). Malgré le caractère discret de cette modification, le gain en solubilité est considérable puisque les valeurs atteintes sont de l'ordre de 200 à 300 g/L. Une autre approche a conduit au dérivé 6-S-glucosyl- β -cyclodextrine. La modification a consisté à greffer une unité glucose supplémentaire sur l'une des faces de la molécule d'origine : la solubilité obtenue est également considérablement accrue. Le troisième exemple est celui d'un dérivé symétrique dans lequel tous les groupements hydroxyles d'une seule face ont été remplacés par des petits segments éthanolamine. Contrairement aux deux cas précédents, ce dérivé conserve la symétrie moléculaire de la cyclodextrine d'origine.

Il ne s'agit là que de quelques exemples parmi beaucoup d'autres des modifications chimiques envisagées pour améliorer la solubilité de la β -cyclodextrine. Dans les trois cas, les dimensions de la cavité ne sont pas affectées et les molécules conservent toute la capacité d'inclure des composés hydrophobes au même titre que la cyclodextrine parente. Toutefois, en raison de leur bien meilleure solubilité dans l'eau, leur ca-



Figure 2. Structure moléculaire de trois cyclodextrines. La mono-6 amino-6 désoxy- β cyclodextrine (à gauche) a une solubilité de 210 g/L, contre respectivement 800 g/L et 750 g/L pour la 6-S-glucosyl- β -cyclodextrine (au centre) et la per-6 éthanolamino- β -cyclodextrine (à droite).



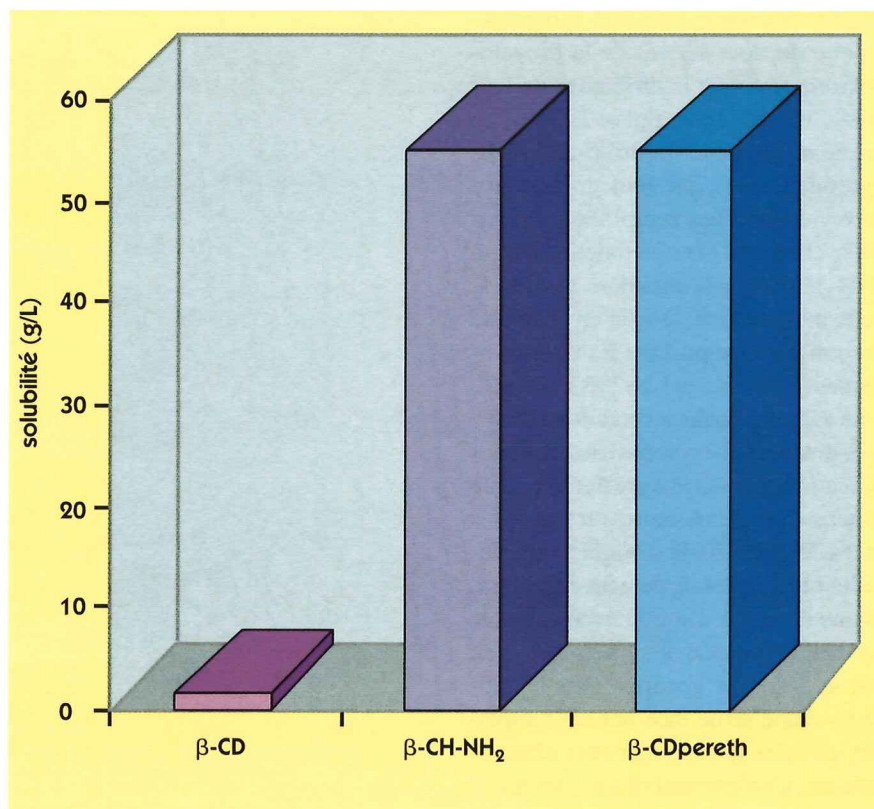


Figure 3. Solubilité du piroxicam (anti-inflammatoire non stéroïdien) en présence de β-cyclodextrine, de 6-amino-β-cyclodextrine et de per-6-éthanolamino-β-cyclodextrine.



pacité de solubilisation pour des principes actifs insolubles est améliorée de façon considérable (figure 3).

Amélioration de la sélectivité pour une molécule

La mise en évidence de l'inclusion d'une molécule ou d'une partie de cette dernière dans une cyclodextrine naturelle permet de proposer un modèle simplifié définissant la géométrie du complexe formé par la molécule invitée et la cyclodextrine hôte. À partir de ces considérations géométriques intégrant la nature de la cyclodextrine naturelle la plus adaptée et la face d'entrée, une structure géométrique réaliste du complexe peut être proposée, laissant éventuellement une partie de la molécule invitée à l'extérieur de la cavité. Toute modification de la cyclodextrine destinée à créer des interactions supplémentaires avec cette portion de la molécule peut conduire à une sensible amélioration du pouvoir complexant de la cyclodextrine.

Un exemple typique est représenté par l'inclusion d'un composé anti-tumoral strictement insoluble dans l'eau, l'ellipticine. Cette molécule d'origine

naturelle a montré de remarquables propriétés antitumorales générales *in vitro*. La solubilité de l'ellipticine est fortement améliorée par inclusion dans des cyclodextrines et en particulier la β-cyclodextrine. Toutefois, en raison de sa structure moléculaire, une grande partie de la molécule reste à l'extérieur de la cavité. Cette partie étant encore relativement hydrophobe, la solubilité du complexe n'est pas aussi élevée que l'on pourrait le souhaiter pour une application potentielle.

La solution la plus élégante et la plus efficace consiste en l'addition à la cyclodextrine d'un groupement capable d'interagir avec la partie de la molécule invitée qui reste en dehors de la cavité. Le choix s'est porté sur un dérivé de bases d'acides nucléiques, l'acide orotique, qui est à la fois aromatique et hydrophile. Dans le complexe formé par le greffage de ce dérivé, les parties aromatiques de la cyclodextrine et de l'ellipticine interagissent par empilement (figure 4). La structure ainsi formée est solubilisée dans l'eau en raison du caractère hydrophile de l'acide orotique. Elle a été déterminée par RMN au même titre que les précédentes.

Ce concept d'habillage moléculaire impose un strict ajustement des deux partenaires aussi bien au niveau des interactions mises en jeu que pour des considérations d'encombrement stérique. Ainsi, l'insertion d'un carbone supplémentaire entre la cyclodextrine et l'acide orotique conduit à un dérivé trop peu efficace pour solubiliser l'ellipticine car les interactions entre les deux partenaires sont fortement réduites.

Un caractère amphiphile amplifié

Les cyclodextrines présentent un caractère amphiphile entre leur cavité interne et leur surface externe. Cette caractéristique est à la base de leurs propriétés et de leurs applications potentielles. D'autres méthodes de solubilisation et de vectorisation de composés hydrophobes font appel à l'utilisation de structures organisées telles que les micelles (structures en général sphériques générées par des

molécules tensio-actives) ou les liposomes qui sont formés à partir de composés amphiphiles comme les phospholipides et peuvent être définis comme des sphères dont la paroi est un double film moléculaire simulant la membrane biologique. Afin de combiner les propriétés spécifiques de ces deux modes de transport, des cyclodextrines portant une chaîne aliphatique ont été préparées. Ces composés sont destinés à s'incorporer dans les micelles ou les vésicules par leur partie hydrophobe en laissant à l'extérieur la cavité disponible pour le transport de molécules invitées actives.

Pour éviter que la chaîne greffée ne soit incluse dans la cavité de sa propre cyclodextrine porteuse, il s'est avéré nécessaire de doter cette molécule d'une extrémité encombrée mais hydrophobe. Ce concept a conduit à la synthèse de "bilboquets moléculaires" à la structure et aux propriétés caractéristiques (figure 5).

En solution, et en l'absence de partenaire extérieur, la RMN montre que la partie terminale encombrée se positionne sur la face primaire de la cyclodextrine. Au contraire, si une molécule invitée se lie dans la cavité, la chaîne hydrophobe est expulsée et devient disponible pour s'insérer dans une phase telle que des vésicules ou liposomes de

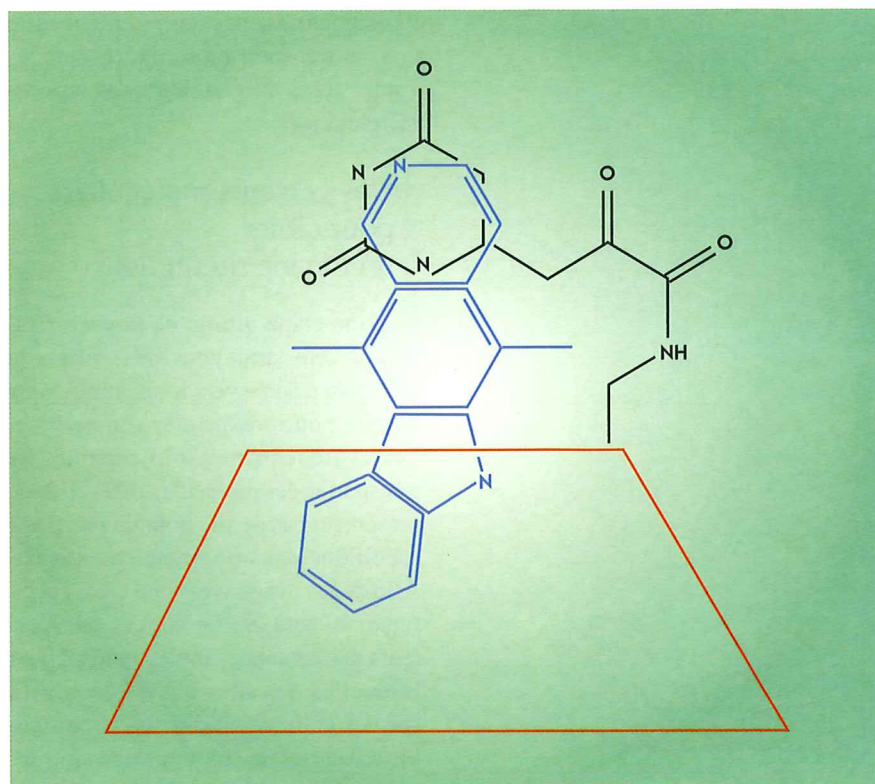
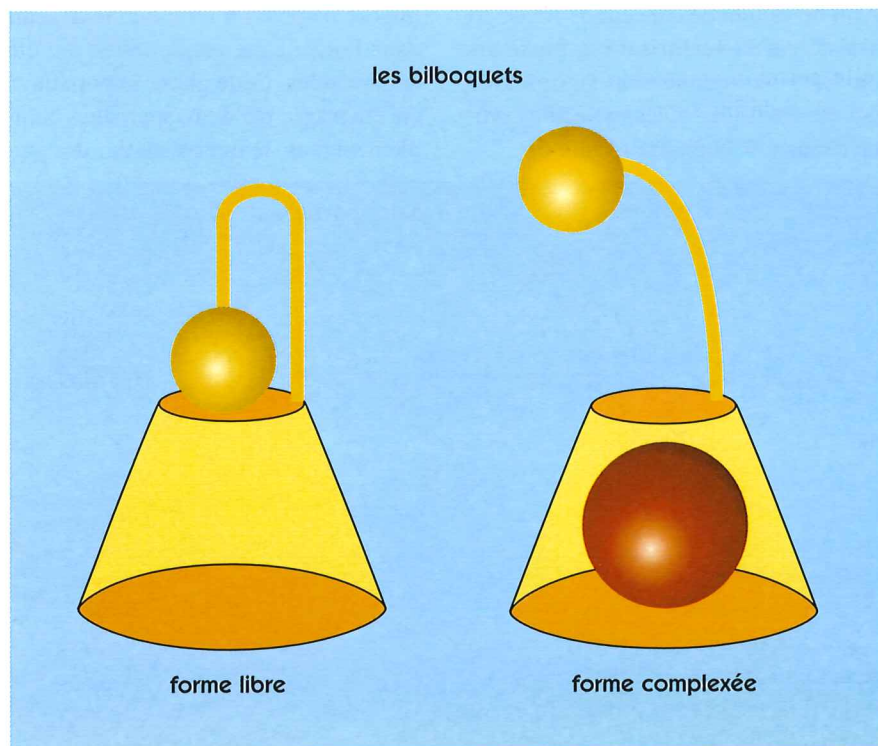


Figure 4. Représentation schématique du complexe d'inclusion formé par un dérivé de β -cyclodextrine et l'ellipticine.

● ● ● ● ● ●

phospholipides. De nombreuses techniques physico-chimiques ont été mises en œuvre pour valider ce processus, en particulier la RMN et les méthodes plus globales de micro-calorimétrie et de diffusion des rayons X.

Ce concept combinant les avantages respectifs des deux modes de transport (sélectivité en taille des cyclodextrines et pouvoir solubilisant des micelles ou



● ● ● ● ● ●

Figure 5. Représentation schématique d'une molécule "bilboquet" sous la forme libre (à g.) et sous la forme complexée avec la molécule active à transporter (à dr.).

liposomes) est particulièrement utile pour le transport moléculaire dans les applications dermatologiques ou cosmétologiques.

Des vecteurs moléculaires pour cibler un organe ou un tissu

Une étape ultime de la vectorisation au sens strict consiste à diriger la molécule désirée vers le site biologique où elle pourra exprimer son activité. Les cyclodextrines sont capables de transporter des molécules mais elles ne présentent pas de site pour un récepteur spécifique dans un organisme vivant. Afin de les diriger vers une cible spécifique, on peut greffer sur ces transporteurs des "antennes moléculaires" pour lesquelles des sites ont été identifiés sur des cellules ou des tissus particuliers. De nombreux peptides simples sont connus pour avoir cette capacité de se lier sur des sites spécifiques et ainsi de moduler des actions biologiques. Peuvent être ainsi citées les enképhalines ou les endorphines qui ont des sites de fixation au niveau du cerveau et modulent la sensibilité à la douleur comme le fait la morphine sur ces mêmes sites. Un autre exemple important concerne des peptides actifs sur la régulation de la pression vasculaire. Afin de valider ce concept de transport assisté par la vectorisation, plusieurs modèles biologiquement significatifs ont été envisagés et les molécules synthétisées au laboratoire (figure 6).

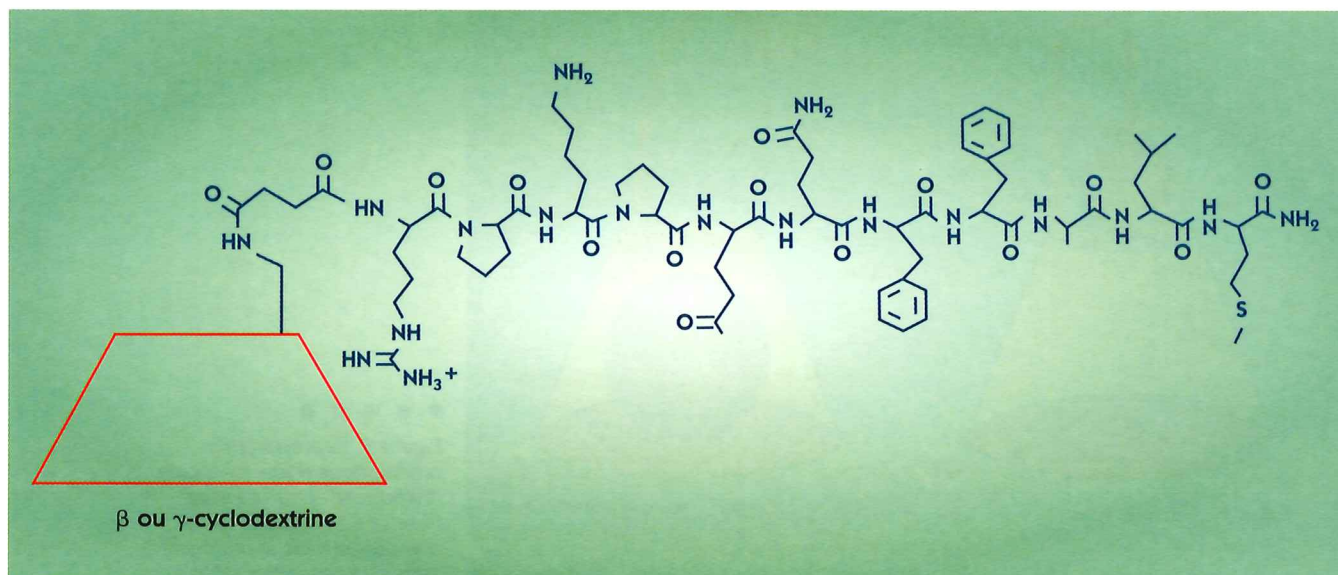
La cyclodextrine destinée au transport d'un principe actif est ainsi habillée d'un peptide, ici la substance P, intervenant dans la régulation de la vasodilatation. Ce peptide possède des sites spécifiques bien identifiés au niveau de plusieurs tissus. Ce modèle présente un intérêt particulier dans la mesure où des modèles cellulaires "enrichis" en récepteurs de la substance P sont disponibles et fournissent un excellent moyen de valider la reconnaissance de ces transporteurs par des tests *in vitro*.

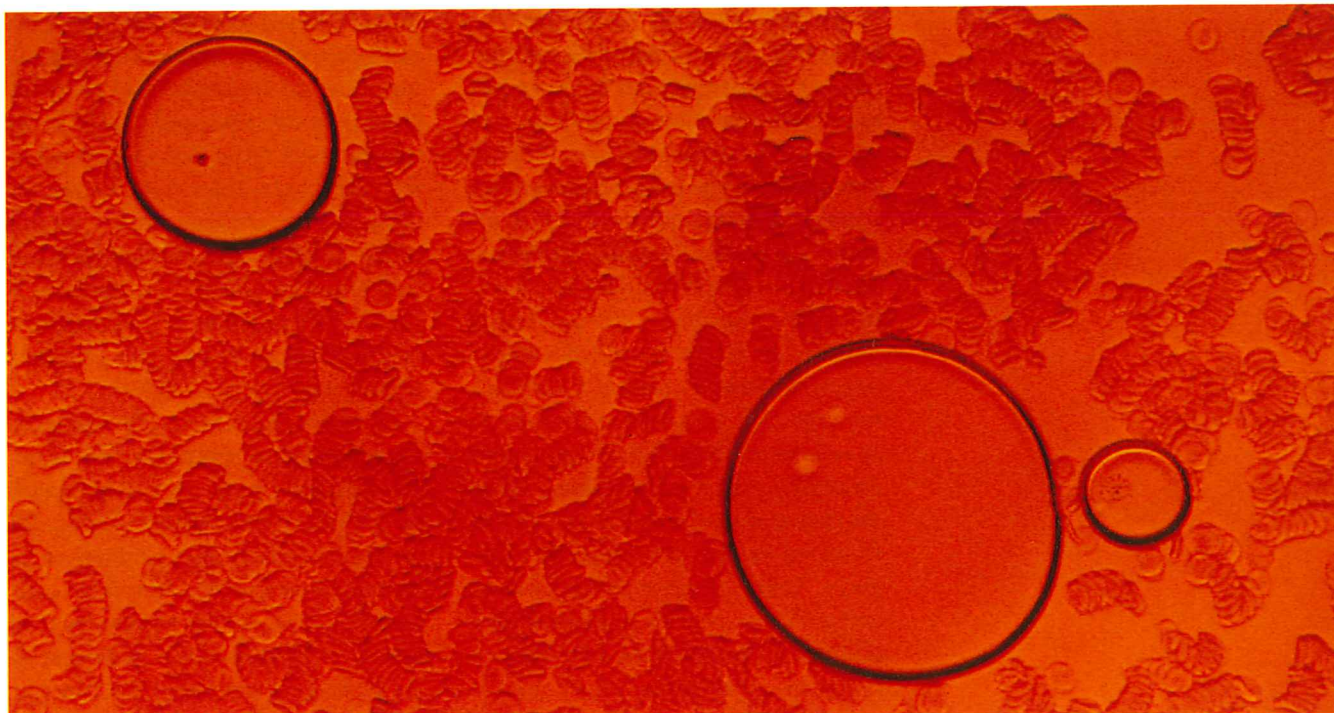
Plusieurs types de cyclodextrines ainsi habillées d'une antenne ont été préparés dans le cadre d'une collaboration entre les directions des Sciences de la matière et des Sciences de la vie du CEA. L'étape suivante consiste d'une part à montrer que ces molécules sont toujours capables d'inclure des principes actifs et, d'autre part, à vérifier que l'objet complet peut être reconnu par les récepteurs de l'antenne. Une étude complémentaire est en cours pour mettre en évidence les effets éventuels du greffage sur la conformation des deux entités en solution.

Des molécules à suivre

Toute application, en particulier pharmacologique, des cyclodextrines impose de pouvoir en suivre le devenir dans l'organisme auquel elles ont été administrées. Cette phase importante a été envisagée par deux approches complémentaires, le marquage par des iso-

Figure 6. Structure d'une peptido-cyclodextrine pourvue d'une "antenne moléculaire", ici la substance P, couplée par la partie N terminale à un dérivé de la β - ou de la γ -cyclodextrine.





Peyregne/CNRI

topes stables ou radioactifs d'une part, l'utilisation d'anticorps anti-cyclodextrines d'autre part.

Le marquage par des isotopes

Le suivi d'une molécule dans un milieu complexe tel qu'un système vivant est classiquement réalisé par marquage à l'aide d'isotopes stables ou radioactifs, facilement détectables par des méthodes spectroscopiques ou par des mesures d'activité spécifique. Dans ce contexte, les chercheurs du CEA ont mis au point le marquage des cyclodextrines naturelles aussi bien que modifiées chimiquement par des isotopes de l'hydrogène, deutérium et tritium. Ce travail a été réalisé en collaboration avec la société Euriso-Top et le Service des molécules marquées du CEA. L'optimisation des méthodes de marquage permet de disposer de composés chimiquement purs pour lesquels des atomes d'hydrogène fixés à des carbones ont été remplacés par des deutérons ou des tritons en des positions parfaitement déterminées. Ce marquage est suivi en continu par une analyse par RMN des composés. Ces produits présentent de nombreuses applications aussi bien en spectroscopie qu'en ce qui concerne les analyses de suivi pharmacologique de ces transporteurs.

La détection à l'aide d'anticorps

L'inconvénient principal des approches du marquage par des isotopes réside dans le fait que les méthodes de détection ne peuvent discriminer les molécules intactes d'éventuels métabolites. Il est donc nécessaire de disposer de techniques permettant de mettre en évidence de façon quantitative la présence des transporteurs intacts dans les fluides et les tissus. Cette approche permet, par l'analyse des urines, du plasma sanguin ou d'extraits tissulaires, de réaliser un bilan précis des cyclodextrines injectées et de leur localisation. Il n'existait toutefois aucune méthode assez fiable et sensible de détection des cyclodextrines intactes à des dilutions élevées en milieu physiologique. Les approches chimiques classiques se heurtent à la présence de glucose dans les fluides physiologiques et les méthodes chromatographiques restent très limitées pour des systèmes complexes.

Il a donc été envisagé de mettre à contribution la nature elle-même. Les cyclodextrines sont des produits à base naturelle mais ils ne sont pas naturellement présents dans les organismes supérieurs. On peut donc envisager de les considérer comme des molécules étrangères et ainsi de produire des anti-

Plasma sanguin observé au microscope. Le transport de substances actives dans ce milieu est une des principales applications qui s'ouvrent aux cyclodextrines.

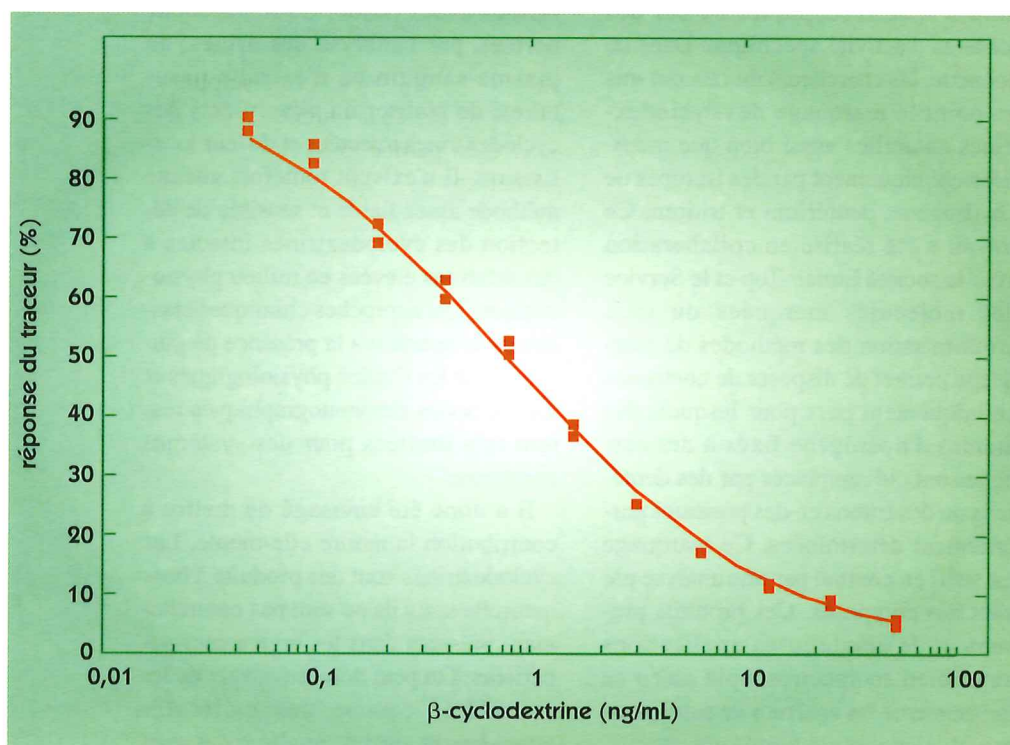


corps destinés à les neutraliser. La faible taille des cyclodextrines ne permet pas à un organisme de provoquer une réaction de défense contre ces molécules. Cette observation est d'ailleurs rassurante car elle permet de les utiliser comme transporteurs sans risque de réactions immunitaires violentes destinées à les neutraliser. Afin de provoquer cette réponse, il est par contre possible de greffer les cyclodextrines sur des protéines étrangères à l'organisme considéré. La protéine immunogène ainsi modifiée par les cyclodextrines est ensuite injectée à un animal, un lapin dans le cas présent. Le système immunitaire va alors développer des anticorps contre ce corps étranger et en particulier contre les cyclodextrines greffées. Cette démarche a été mise en œuvre en collaboration étroite avec le Service de pharmacologie et immunologie (SPI) du Département de recherche médicale de la Direction des sciences du vivant au CEA/Saclay. Des lapins ont été traités par un adduit (molécule obtenue par couplage covalent de deux molécules) entre une cyclodextrine et l'albumine sérique bovine. Ceci a conduit à la formation massive d'anticorps reconnaissant de façon extrêmement spécifique la cyclodextrine utilisée comme immunogène. Le sérum obtenu permet de doser des traces

de cyclodextrine et des dérivés dans des milieux très complexes (sang, plasma, urines...) sans traitement préalable et ouvre la voie à un suivi très fin de ces transporteurs après injection ou administration orale. Une courbe typique de détection des cyclodextrines par une méthode immuno-enzymatique mise au point au SPI (figure 7) montre que la limite de détection de la β -cyclodextrine est de l'ordre de quelques centaines de picogrammes par millilitre.

L'une des plus remarquables propriétés des anticorps réside dans leur extrême spécificité pour une classe donnée de cyclodextrines. Ainsi les anticorps produits contre la β -cyclodextrine ne reconnaissent que des dérivés de cette dernière et ignorent totalement les composés linéaires ou les analogues de l' α ou la γ -cyclodextrine. La panoplie a été complétée par la production d'anticorps contre la γ -cyclodextrine et contre des dérivés méthylés de la β -cyclodextrine utilisés dans diverses applications. Ici encore, la spécificité de la reconnaissance est complète et permet de proposer un site de reconnaissance sur la cyclodextrine lors de l'interaction. Cette méthodologie nouvelle et originale ouvre la voie à de très nombreuses études pharmacologiques et à une analyse fondamentale des processus de reconnaissance entre sucres et

Figure 7. Dosage immuno-enzymatique de la β -cyclodextrine par les anticorps produits chez un lapin traité par un adduit entre la β -cyclodextrine et l'albumine sérique bovine. Le pourcentage de réponse indiqué en ordonnée et mesuré par spectrométrie visible reflète la compétition entre le traceur et la cyclodextrine à doser vis-à-vis des anticorps.



protéines. Ceci constitue un objectif majeur de la biologie dans la mesure où de nombreuses actions biologiques sont modulées au niveau moléculaire par des sucres simples ou complexes.

La disponibilité de cette méthode immunologique de dosage des cyclodextrines permet enfin de fournir aux partenaires industriels les outils autorisant le dosage et le suivi de ces transporteurs dans toutes les applications potentielles, aussi bien pour les voies orales que parentérales (injectables).

Il a été ainsi possible de mettre en évidence que les cyclodextrines administrées par voie intraveineuse étaient éliminées par les voies urinaires. Dans le cas de l'administration orale, le taux de transfert dans la circulation est très faible et l'élimination est essentiellement réalisée sans dégradation par les fèces.

Une voie d'accès aux super-molécules "intelligentes"

Les concepts de la chimie supramoléculaire développés par Jean-Marie Lehn conduisent chaque jour à de nouvelles applications et à la création de nouvelles "super-molécules". Ces réalisations ont également conduit à une forte expansion de la chimie "sur mesure" dont les performances sont aussi bien prévisibles qu'impressionnantes. Cette nouvelle approche de la synthèse chimique et des disciplines connexes fera encore longtemps parler d'elle. Les cyclodextrines ne sont que l'une des voies d'accès à des super-molécules "intelligentes". Elles sont servies par leur caractère naturel qui permet de les utiliser dans des domaines touchant à la santé en particulier et en raison de la baisse constante du coût de la matière première.

L'utilisation de cyclodextrines pour des objectifs de solubilisation ou de vectorisation de principes actifs impose la maîtrise de multiples techniques allant de la chimie bio-organique à la biologie moléculaire en passant par des approches physiques et physico-chimiques destinées à mettre en évidence la structure des objets supramoléculaires formés. De nombreux espoirs



Laurent/BSIP

sont fondés sur l'utilisation de ces transporteurs et la valorisation de leurs propriétés ne sera obtenue que par la mise en œuvre d'approches intégrées faisant appel à toutes ces disciplines. L'essor actuel de la chimie supramoléculaire est particulièrement bien illustré par ce programme pour lequel le CEA possède aussi bien la maîtrise des techniques que les moyens de réaliser les partenariats indispensables à la valorisation des études. Une voie actuellement très prometteuse, et en parfaite adéquation avec les programmes du CEA, concerne l'utilisation de cyclodextrines fortement modifiées pour la séparation d'ions. ●

Bruno Perly et Florence Pilard
Département de recherche sur l'état condensé, les atomes et les molécules
Direction des sciences de la matière
CEA/Saclay

Des principes actifs pharmaceutiques qui seraient altérés dans l'organisme, par exemple après injection, peuvent parvenir intacts jusqu'à leurs récepteurs biologiques grâce à la protection de cyclodextrines.





AAO.D. MALLIVICIEL ET ESPACE

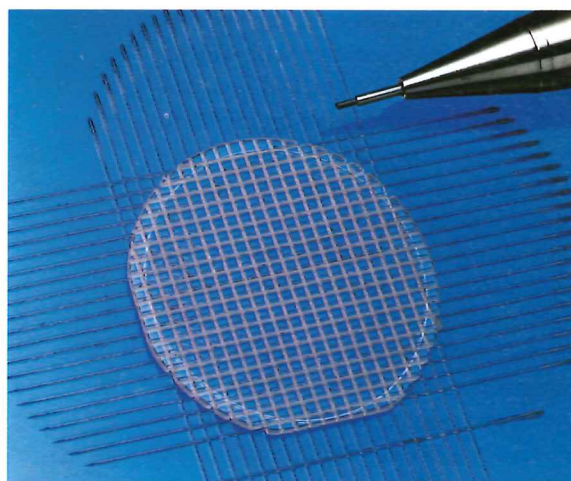
◆◆◆◆◆ 14

WHAT IS A MICROCHIP LASER?

by *Engin Molva*

Very low cost products with high reliability and good reproducibility, microchip lasers, sturdy and easy to use, point to a veritable technological revolution in the field of solid-

state lasers. Microchip lasers have been developed for five years already at CEA and have enabled several systems to be designed, some of which are about to be marketed.



ARTECHNIQUE

●●●●● 2

EXOTIC NUCLEI AND RADIOACTIVE BEAMS AT GANIL

by *Marie-Geneviève Saint-Laurent*

The French large heavy ion accelerator (Ganil), built in Caen to understand the cohesion of the atomic nucleus by observing collisions of one nucleus with another, is known worldwide for its study of so-called "exotic" nuclei having very different neutron to proton ratios. Research scientists produce, select and induce collisions between nuclei that do not exist on Earth and are now endeavouring to discover the secret of their nature through radioactive beams.



Gunter Kohler/FOTOGRAF-STONE

●●●●● 20

EPIDEMIOLOGY, BASIC SCIENCE OF PUBLIC HEALTH

by *William Dab and Denis Bard*

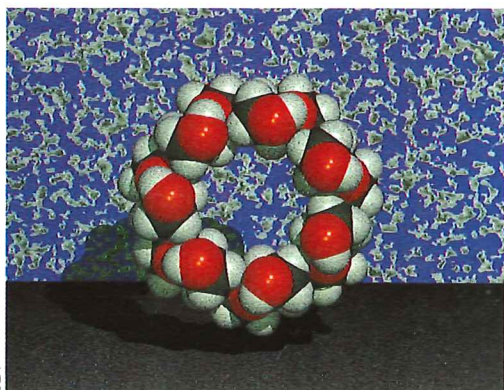
Identify the risk factors statistically associated with the onset of a disease through descriptive studies, demonstrate their essential role through analytical studies and then, if they can be modified, foresee preventive action, these are the main characteristics of the epidemiology procedure, a discipline that links the understanding of diseases and their mechanisms with public health.

●●●●● 32

CYCLODEXTRINES AND THEIR USES

by *Bruno Perly and Florence Pilard*

Cyclodextrines, "molecule-cages" consisting of glucose units, can "complex" various molecules, thus opening up numerous uses in different areas. For instance, they are able to solubilise and protect a pharmaceutical active ingredient in biological environments. CEA's mastery of structural analysis techniques enables it to play an important part in the development of such molecules, in close collaboration with industrial partners.



CEA